

Année 1954

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

N°

712

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

P I L L O T André, Marie, Victor
né le 19 Septembre 1923
à Besançon (Doubs)

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL
DES HYPOGLYCEMIES PANCREATIQUES
NON TUMORALES

Président : Monsieur le Professeur H. MONDOR

Année 1954

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

P I L L O T André, Marie, Victor

né le 19 Septembre 1923

à Besançon (Doubs)

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL
DES HYPOGLYCEMIES PANCREATIQUES
NON TUMORALES

Président : Monsieur le Professeur H. MONDOR

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : P I L L O T

Prénoms : André, Marie, Victor

Date de la Soutenance :

Numéro d'ordre :

1

PILLOT André
Le Traitement Chirurgical des Hypoglycémies
Pancréatiques non tumorales
Thèse Méd. Paris 1954
Dact. in-4° 67 p.
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

2

PILLOT André
Le Traitement Chirurgical des Hypoglycémies
Pancréatiques non tumorales
Thèse Méd. Paris 1954
Dact. in-4° 67 p.
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

3

PILLOT André
Le Traitement Chirurgical des Hypoglycémies
Pancréatiques non tumorales
Thèse Méd. Paris 1954
Dact. in-4° 67 p.
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

4

PILLOT André
Le Traitement Chirurgical des Hypoglycémies
Pancréatiques non tumorales
Thèse Méd. Paris 1954
Dact. in-4° 67 p.
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN - BRINDEAU - CADENAT - CARNOT - CHABROL
CHEVASSU - CHIRAY - CLERC - DELBET - GOUGEROT (H) - GUILLAIN -
HARVIER - LAUBRY - LEMAITRE - LEMIERRE - LHERMITTE - LIAN -
LOEPEL - MARION - MATHIEU - MOCQUOT - MULON - OLIVIER (E) -
OMBREDANNE - SANNIE - SEZARY - TANON -.

DOYEN Léon BINET (Membre de
l'Institut)

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A)
Bactériologie	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education Nationale et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie Médicale	VERNE (J)
Cancérologie Médicale et Sociale	HUGUENIN (R)
Carcinologie	OBERLING (C)
(Hotel Dieu	BROCCQ (P)
Cliniques (Broussais	DE GAUDARD D'ALLAINES
Chirurgicales (Salpêtrière	MONDOR (H)
(Cochin	QUENU (J)
Clinique Chirurgicale Réparatrice et Orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de Cardiologie	DONZELOT (E)
Clinique de Chirurgie Infantile et d'Or- thopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie Pleuro-pulmonaire ..	MONOD (R)
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de Neuro-Chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puréiculture	LELONG (M)
Clinique des Maladies cutanées et Syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des Maladies du Sang	CHEVALIER (P)
Clinique des Maladies du Système nerveux .	ALAJOUANINE (T)
Clinique des Maladies des Enfants	DEBRE (R)
Cliniques des Maladies infectieuses ...	MOLLARET (P)
Cliniques des maladies mentales et de l'Encéphale	DELAY (J)

Clinique du Diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R)
Clinique Gynécologie	FUNCK-BRENTANO
Clinique Médicale d'Hydro-climatologie Thérapeutique	JUSTIN-BESANCON
Clinique Médicale Propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT
(Tarnier	LANTUEJOUL (P)
Cliniques Obstétricales { Baudelocque	LEVY-SOLAL (E)
(Port-Royal	LACOMME (M)
Clinique Ophtalmologique	ELTER (E)
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	AUBIN (A)
Clinique Physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)...	RICHEL (C)
Clinique Psychiatrique Infantile	HEUYER (C)
Clinique Rhumatologique	COSTE (F)
Clinique Stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique Thérapeutique Chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique Thérapeutique Médicale	LEMAIRE
Clinique Urologique	FEY (B)
Embryologie	GIROUD (A)
Génétique	LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie .	MOUQUIN (M)
Histologie	CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de la première enfance .	CATHALA (J)
Hygiène et Médecine Préventive	JOANNON (C)
Médecine du Travail	DESCILLE (H)
Médecine Légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et Histoire Naturelle Médicale	GAILLIARD (H)
Pathologie Chirurgicale	N
Pathologie Exotique	LAVIER (G)
Pathologie Expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie et Thérapeutique Générales	N
Pharmacologie et matière Médicale	HAZARD (R)
Physico-Chimie Médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A)
Physiologie	SINET (L)
Physique Médicale	STROHL (A)
Radiologie Médicale	DESGREZ (H)
Technique Chirurgicale	MOULONGUET (P)
Thérapeutique	TURPIN (R)
Chaire de la Clinique Médico-Sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRE DE CONFERENCES-AGREGES -ET AGREGES

Anatomie	(DELMAS (A)
	(DEBEYRE (J)

Anatomie Pathologie	(GAUTHIER- VILLARS (Melle P. Pr. s. Ch. (BUSSE (F) (GOUYGOU (FASQUELLE (R) (NEVOT (A) (BOURLIERE (ETTORI (J) Pr.s;Ch. (JAYLE(MF) Pr. s. Ch. (SCHAPIRA (G) (DUPERRAT (BUILLARD Pr.s. Ch. (COUJARD (R) (DEBRAY (C) (BOYER (DUPARIS (M) (DEROBERT (L) (HADENGUE (GAULTIER (M) (DAVID (SEZE (S. do) (GRASSET (J) (LEPAGE (F) (MAYER (H) (MERGER (R) (PAVINA (J) (VARANGOT (J) (MORIN (OFFRET (G) (DESVIGNES (P) (JUDET (HALPHEN (E)P.s.ch. (AUBRY (MADURO (R) (BRUMPT (L) (CHABAUD (ABOULKER (P) (BAUMANN (J) (GOSSET (J) (HUGUIER (J) (LAURENCE (G) (LEGER (L) (OLIVIER (Cl) (PADOVANI (P) (LORTAT-JACOB (POILLEUX (M) (ROUX (RUDIER (J.C) (VERNE (J.M.) (MERKLEN (P) (BERNARD (J) (BOUDIN (G)
Bactériologie	
Biologie Médicale	
Chimie Médicale	
Dermato-Syphiligraphie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Médecine Légale	
Neuro-Chirurgie	
Neurologie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-Rhino-Laryngologie	
Parasitologie	
Parasitologie Coloniale	
Pathologie Chirurgicale	
Pathologie Expérimentale	

		(CASTAIGNE (P)
		(CONTE (M)
		(DECOURT (J)
		(DOMART (A)
		(DREYFUS (Gilbert)
		(FAUVERT (R)
Pathologie Médicale		(HAMBURGER (J)
		(KOURILSKY (R)
		(MILLIEZ (P)
		(PERRAULT (M)
		(RAMBERT (P)
		(THIEFFRY (St.)
		(TURIAF (J)
		(LAROCHE
		(PEQUIGNOT
		(LAMOTTE
Pédiatrie		(LAPLANE (R)
		(MARIE (J)
Pharmacologie		(LEVY Melle Pr. s. ch.
		(CHEYMOL (J.H.) Pr. s. ch.
Physique Médicale		(DJOURNO (A)
		(GOUGEROT (L)
Physiologie		(BARGETON (D) Pr. s. Ch.
		(PARROT (J.L.)
Phtisiologie		KREIS
Psychiatrie		(BARUK (H)
Psychiatrie Infantile		(MICHAUX (L)
Stomatologie		(CHAPUT Mme
		(CERNEA
Puériculture		JOSEPH
Thérapeutique		PERRAULT Chargé de
		l'enseignement.
Urologie		KUSS (R)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (clinique Chirurgicale), LE LORRIER (V) (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale		(AMELINE (A)
		(MEENEGAUX (G)
		(PIATEL (J)
		(S.ICARD (A)

MM.

Clinique Médicale		(BROUET (G)
		(CACHERA (R)
		(GARCIN (J)
		(HAGUENEAU (M)
		(MARCHAL (G)
		(SOULIE (E)
Clinique Obstétricale		(DIGONNET (L)
		(EGALLE (G)
Clinique Ophtalmologique		RENART (G)
Clinique Urologique		COUVELAIRE (R)

MM.

Secrétaire de la Faculté		MOREL (J)
Secrétaire Adjoint		Mello CHANTREUIL (G)

Conservateur		Dr. A. HAHN
Bibliothécaires		M. DOUAN (G), Melles
		DUMAITRE (P), GOICHON (AM)
		LE NOIR (G), METIN (F)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère,

(in memoriam)

Son exemple, puis son souvenir ont été
pour moi un grand encouragement.

A mon père,

Je ne saurais assez lui témoigner toute
ma gratitude et ma profonde affection.

A mes frères et soeurs,

A tous les miens.

A Monsieur le Professeur H. MONDOR,

Membre de l'académie Française

Professeur de Clinique Chirurgicale de la

Faculté de Médecine de Paris

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon Maître

Le Professeur agrégé Lucien LEGER
Chirurgien des Hôpitaux de Paris,

dont les conseils m'ont été si précieux
au cours d'une année d'internat riche
d'enseignement.

Qu'il trouve ici l'expression de ma vive
reconnaissance pour l'aide qu'il m'a apporté
dans l'élaboration de cette thèse dont il m'a
inspiré le sujet.

Au Professeur Jean VERNE

Professeur de Biologie Médicale

Membre de l'Académie de Médecine

auquel je dois tant de conseils fructueux
dans la rédaction de cette thèse

En témoignage de reconnaissance.

A mon Maître le Professeur LANTUEJOL,

auquel je veux exprimer toute ma gratitude
pour l'aide et l'enseignement qu'il m'a
toujours apportés.

A mon Maître le Professeur Agrégé MERGER,

En témoignage de reconnaissance.

A mes Maitres dans les Hôpitaux de Paris :

Externat : Dr Jean BERGER (in memoriam)

Pr LEMAIRE

Pr SEZARY

Pr MOREAU

Pr Ag. LAPLANE

Pr DONZELOT

Externat en 1^{er} :

Pr Ag. AMELINE

Dr SEILLE

Dr GERARD ARCHANT

qui a été pour moi non seulement
un Patron, mais un ami dans des
circonstances difficiles.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de la Région de Paris :

Au Dr LEBEL qui représente pour moi le "Patron"
dans toute l'acception de ce beau terme,

Aux Dr LARJET

Dr SIMON

Dr AUMONT

Dr BRAINE

qui m'ont toujours prodigué leurs conseils
éclairés.

A tous mes amis.

Depuis HARRIS et WILDER, l'adénome et le carcinome .
langerhansien constituent le chapitre le plus clair et le
plus typique des hypoglycémies pancréatiques, celui qui pose
les problèmes cliniques et thérapeutiques les plus schéma-
tiques. A côté de lui le chapitre des hyperinsulinismes non
tumoraux, ouvert dès 1928 par FINNEY, s'est toujours montré
beaucoup plus difficile à délimiter.

De nombreux travaux récents se sont efforcés de
préciser les lésions histologiques, de comprendre les diffé-
rentes causes et le mécanisme de ces hyperinsulinismes. Le
plus le problème de la légitimité du traitement chirurgical
de ces cas s'est posé. On a critiqué le principe même de
cette pancréatectomie de réduction, dont les résultats s'a-
vèrent évidemment moins brillants que ceux de la chirurgie
de l'adénome.

De nouvelles méthodes de traitement médical sont
apparues récemment : nouveaux traitements diététiques, hormo-
ne somatotrope, ACTH, cortisone, ont pu faire croire un
moment qu'une chirurgie discutable dans son principe, incons-
tante dans ses résultats, allait disparaître. Une identifica-
tion exacte de la cause de l'hyperinsulinisme était alors
nécessaire, puisqu'il fallait éliminer de façon certaine la
possibilité d'une lésion chirurgicale . C'est ce qui expli-
que les tentatives faites pour attribuer un tableau clinique
particulier à chacune des causes d'hypoglycémie pancréati-
que.

Le but de ce travail est de montrer les points
----- suivants :

1) Il n'existe pas de différence nosologique absolument tranchée
entre adénome, hyperplasie et pancréas dits hyperfonction-
nels, rendant indésirable la formule schématique :

chirurgie pour l'adénome, traitement médical
pour l'hyperplasie et les pancréas hyperfonc-
tionnels.

2) L'identification précise de la cause d'un syndrome d'hyper-
insulinisme n'est actuellement pas encore possible par la
seule clinique et les épreuves fonctionnelles, ce qui im-
pose dans la majorité des cas une intervention au moins explora-
toire.

3) Le traitement médical des hypoglycémies pancréatiques est
non seulement inefficace, mais dangereux et seul le traite-
ment chirurgical peut donner des résultats satisfaisants,

bien qu'inconstants.

A l'appui de cette thèse, nous rapporterons 4 observations d'hypoglycémies pancréatiques recueillies dans le service du Professeur Agrégé Lucien LEGER.

Trois d'entre elles sont des hyperplasies langerhansiennes sans cause apparente, dont deux sont très peu accentuées, assez près de l'aspect normal.

L'une est une observation d'hyperplasie insulaire importante développée sur une pancréatite lithiasique.

OBSERVATION N° I

Monsieur Pa 35 ans .

A la suite de 7 à 8 mois de surmenage, en août 1948, apparaissent les premiers troubles. Au bout d'une heure et demi après le repas de midi, le malade se plaint de spasmes, d'angoisses, de vertiges, de palpitations, d'une impression de manque d'air avec respiration rapide

Après une heure environ, les signes s'effacent, mais une impression de faiblesse demeure. Cette crise se répète 4 jours de suite, avec une intensité et une durée inégales. Le malade doit diminuer sensiblement son activité professionnelle ; il se sent souvent fatigué et parfois vertigineux.

En mai 1950 , apparaissent de nouveaux troubles analogues à ceux d'août 1948, mais d'abord moins violents ; après une acalmie pendant laquelle le malade reste fatigué sans appétit, se plaignant de nausées et de vertiges, les crises reprennent plus violentes. Le médecin traitant (Pr BRETON) fait alors mesurer la glycémie. Celle du soir est à 0,60 , celle du lendemain matin à jeun à 0,54.

Quelque temps plus tard, on pratique une épreuve d'hyperglycémie provoquée :

- à jeun	0,60
Indigestion de 50 gr de glucose :	
- 1/2 heure après	0,60
- 1 heure après.....	0,65
- 1 heure 1/2 après.....	0,62
- 2 heures après	0,60
- 2 heures 1/2 après	0,60
- 3 heures après	0,56

La courbe a donc une allure extrêmement écrasée. Il y a de plus une petite hypoglycémie réactionnelle à la 3ième heure.

Les crises continuent. Elles surviennent souvent vers 17 heures, débutent par une sorte de vertige, continuent par des sensations d'angoisse, avec tremblements, nausées, brûlures d'estomac, dyspnée avec agitation. Parfois surviennent des douleurs abdominales à type de coliques, soulagées par une émission diarrhéique.

Ces crises durent de 3 à 4 heures, cèdent progressivement sous l'influence d'ingestions sucrées, de miel en particulier et d'injections de vagotonine. Plus tard, les crises sont encore plus violentes, surviennent plutôt le matin à jeun, sont accompagnées de sensation de mort imminente.

Etant donnés les signes coliques, on pratique un examen coprologique dont voici la conclusion :

" Pas de signes coprologiques d'irritation colique ou de réaction inflammatoire de la muqueuse intestinale. Hyperfermentation coecale forte. Pas de signes nets d'insuffisance digestive sécrétoire. Transit très accélérée. "

Le Pr Milliez est alors consulté, qui conseille une intervention chirurgicale. D'autres examens sont alors pratiqués : fond de l'oeil, examen cumpimétrique, radiographie du crane, de l'appareil pleuro-pulmonaire. Tous ces examens sont normaux.

Une exploration radiologique de l'estomac et du duodénum permet d'observer une petite déformation pré-pylorique qui n'est vraisemblablement pas organique, mais qu'il paraît judicieux de surveiller.

Une nouvelle épreuve d'hyperglycémie provoquée montre :

- 1/2 heure après ingestion de 50 g de glucose	0,98
- 1 heure	0,96
- 1 heure et demie	0,81
- 2 heures	0,71
- 2 heures 1/2	0,65

Donc courbe régulièrement descendante avec hypoglycémie secondaire. La surface du triangle d'hypoglycémie est de 0,30.

L'intervention est pratiquée le 11 juillet 1950
(L. LEGLER)

Incision transversale : décollement cologastrique mise en évidence du corps et de la tête du pancréas pas d'adénome visible par la face antérieure, rien de perceptible au palper.

On décolle corps et queue et l'on pratique une pancréatectomie gauche emportant la queue et une bonne partie du corps.

- Mise en place d'un Mickulicz + une mèche dans le décollement.
 - Réfection de la paroi au nylon.
- Avant l'intervention, la glycémie était à 1,23 ; pendant l'intervention à 1,25, puis 1,35 ; après l'intervention à 1,48.

Dans les jours suivants : le 12 1,15
le 13 1,53
le 24 0,98
le 4.9 1,03
le 22.10 1,02

Examen histologique de la pièce :

Le Dr Ivan BERTRAND répond : l'examen histologique ne semble pas répondre au diagnostic clinique d'hyperinsulinisme. Sur toute l'étendue des préparations examinées, il n'existe en effet aucune multiplication anormale des ilots de Langerhans. Ceux-ci semblent même un peu moins nombreux que normalement, peut-être du fait d'une certaine micronésie. Aucune sclérose interstitielle. Absence de toute formation adénomateuse.

Par contre d'après le Pr J. VERIL, il semble qu'il existe une certaine poussée langerhansienne, mais l'appréciation en est délicate.

A la suite de la pancréatectomie, l'état général s'est amélioré lentement, mais d'une manière régulière. Le malade a pris 3 kg . IL n'a jamais présenté à nouveau des crises analogues à celles de la période pré-opératoire.

Les vertiges, malaises, nausées, qui persistent sont moins nets, moins longs, rapportés par le malade à la fatigue. Cependant , il persiste une fistule pancréatique sur laquelle la radiothérapie et le traitement médical n'ont qu'une action partielle (avril 1951).

OBSERVATION N° 2 -

Ime 01 35 ans.

La malade entre à la Croix-Rouge le 15 mars 1954 pour des troubles dont le début remonte à 4 ou 5 ans environ. Depuis cette date, en effet, elle se plaint :

- de troubles nerveux à type de crises syncopales, débutant par des picotements au niveau des doigts, et durant quelques minutes. Parfois, il s'agit de crises convulsives, l'horaire de ces crises n'est pas régulier.

- de crises douloureuses abdominales ; de siège épigastrique, irradiant dans les régions splénique et lombaire gauche. Ces crises sont accompagnées de nausées.

Un examen radiologique de l'estomac, de l'intestin, des poumons, une urographie intra-veineuse, sont pratiqués. On ne constate rien d'autre qu'un dolichocolon en guirlande et une petite dilatation du bassinet droit.

En janvier 1954, une violente crise douloureuse épigastrique conduit à l'hospitalisation dans le service du Dr LOUR à Perpignan, où le diagnostic de pancréatite chronique gauche est porté, à la suite de quoi la malade est envoyée dans le service.

Quelques jours d'observation du 2 au 22 mars 1954, permettent de constater :

- une sensation continue de gêne douloureuse de la région sous-diaphragmatique, sans crise douloureuse vraie,

- une céphalée presque constante, à peu près irréductible,

- tous les 2 jours environ, des crises d'allure li-pothymique, sans perte réelle de la connaissance, avec picotement du bout des doigts, sensation de brûlure généralisée, voile devant les yeux et vertige. Le pouls est alors faible, la transpiration prononcée, sans être profuse. Cette crise dure 5 à 10 minutes. Elle n'est pas calmée de façon nette par l'ingestion de sucre, mais se reproduit avec le même ensemble de symptômes par 2 fois à 1 heure d'intervalle, au cours d'une épreuve à l'insuline faite le 16 mars 1954 et dont voici les résultats :

On pratique une injection intra-veineuse de 6 unités d'insuline.

Glycémie avant l'injection.....	0,80
1/2 heure après	0,49
1 heure après	0,68
1 heure 1/2 après	0, 70
2 heures après	0,74

la courbe est donc dans l'ensemble basse, avec une chute hypoglycémique rapide au début, suivie d'un plateau.

Par ailleurs, la tension artérielle est à 10,5 - 7

L'urée sanguine à 0,44

Le taux de prothombine à 107

Le Mac Lagan à 13

On intervient le 22 mars 1954 (L. LEGER)

Incision oblique ; estomac extrêmement dilaté
pancréas plus ferme que la normale, ne présentant pas d'adénome visible.

Hémi-pancréatectomie gauche, emportant les
vaisseaux spléniques, artère et veine qui adhèrent intimement au pancréas.

En fin d'intervention, on vérifie l'état de
la rate qui est de couleur subnormale.

Fermeture de la tranche pancréatique au lin,
en deux plans.

Spongel - 1 mèche.

La glycémie mesurée au cours des manipulations
pancréatiques est à 1,38.

L'examen histologique, Praticué par le Pr VERNE, montre

qu'il existe une polynésie avec macronésie très nette, la
quantité totale de tissu insulaire étant très augmentée.

Les suites opératoires furent excellentes jusqu'au 17 ième

jour. La glycémie qui, 3 jours après l'intervention, était
montée jusqu'à 2,50 g descend progressivement pour s'établir
au niveau de 0,90.

Les vertiges, malaises et maux de tête ont disparu.

Le 17 ième jour, apparait un clocher fébrile à 39°5, accompagné d'une douleur intense au flanc gauche, de la région lombaire gauche et de la base gauche.

Une selle sanglante unique est émise. Les examens de selles, les jours suivants, sont négatifs. Douleur et fièvre cèdent en trois jours.

Expulsion incomplète d'un taenia le 26 avril 1954.

Le 29, reprise de la sensibilité douloureuse de la région splénique avec ascension thermique moins prononcée que la première fois, ne dépassant pas 38° et qui cède en 6 à 7 jours.

Au 59ième jour, le taux de la glycémie se maintient aux environs de 0,90 g à 1 g. (examens hebdomadaires).

Les crises hypoglycémiques n'ont pas reparu.

Examens de laboratoire depuis le 25 avril 1954 :

25. 4. 54	glycémie		1,04 g
3. 5. 54 :	"		0,92 g
10. 5. 54 :	"		0,99 g
17. 5. 54 :	"		0,93 g

OBSERVATION N° 3

Âge M 39 ans.

La maladie a débuté le 29 février 1952 par une crise aiguë sous-costale droite accompagnée de fièvre et de subictère. Il existe une sensibilité très nette à la palpation de la région sous-costale droite. Une radiographie de la vésicule montre qu'elle est mal injectée. Ces crises s'étant répétées, on discute la possibilité d'un calcul du cholédoque.

Intervention :

Médiane. Vésicule présentant de nombreuses adhérences qu'on libère. Pas de calculs mais un noyau dur dans la tête du pancréas. Pancréatite ou néo ? Cholécystostomie.

Examen radiologique du 24 avril 1952 (Dr ZERULO)

Difficultés techniques radiologiques.

- 1) 11 cms : remplissage vésiculaire
- 2) 15 cms : Idem. Pas de franchissement cystique.
La résiduelle recherchée à partir de 15 cms (sans cliché) s'établit au même niveau et même légèrement au dessus.
- 3) 20 cms : Franchissement d'un cystique long et filiforme ;. Atrésie infundibulaire. Par contre remplissage normal d'un cholédoque un peu rétréci et franchissement oddien d'emblée. Léger reflux ascendant.
- 4) Résiduelle à 15 cms :
Excellente vidange cholédocienne, mais non du cystique.

Conclusions :

cholédoque et Oddi normaux.
Infundibulo-cysticite très nette
Noyau de pancréatite.

Radiomanométrie des voies biliaires, le 3 juin 1952 (Dr KALLOUI)

- 16 cms : vésicule petite, ronde, hypertonique
- R1 : 15 cms
- 21 cms : injection du cystique. Coudure infundibulo-cystique.
- R2 : 19 cms.

- 9 juillet 1952 : Douleurs sous-costales droites et gauches (signe de Mallot-Guy +)

- 13 octobre 1952 : crise aigue abdominale grave évoquant la pancréatite aigüe.

Amélioration à la suite d'un traitement par injections de Phenergan et par infiltrations splanchniques.

- Novembre 1952 : troubles digestifs après absorption alimentaire.

Sensibilité vésiculaire élective.

Réintervention le 19 novembre 1952 :

Cholécystectomie après cholécystostomie.
Adhérences très nombreuses. Mèche.

La malade présente alors plusieurs crises de type hypoglycémique. : malaise avec tendance syncopale, bourdonnement d'oreille, puis chute. Barre épigastrique. Céphalées. Cette sensation de barre survient aussi avant et après les règles et la malade présente volontiers une crise à ce moment. Il est à noter que des crises sont soulagées par les injections de glucose intra-veineux.

La malade est mise en observation dans le service du Pr GAULTIER du 14 au 18 février 1953.

On pratique un électro-encéphalogramme et un fond d'oeil qui sont normaux ; l'électrocardiogramme est normal. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée donne les résultats suivants :

- 0,96 avant ingestion
- 1,02 1/2 heure après
- 1,25 1 heure après
- 1,45 1 heure 1/2 après.

On constate donc un retard considérable de l'hyperglycémie provoquée. L'épreuve n'a pas été prolongée suffisamment longtemps pour que l'on ait pu apprécier la valeur de l'hypoglycémie secondaire.

Les crises continuant, la malade est admise dans le service du Dr LEGER à CRETEIL.

On y pratique une épreuve à l'insuline le 19 mai 1953 :

La malade est totalement ajeun depuis un délai de 12 heures environ. La glycémie avant l'épreuve est à 1,10 g $\text{g}/\text{100}$. On injecte 20 unités d'insuline en intra-veineuse très lente. Les mesures de la glycémie après injection donnent les résultats suivants :

- 10 minutes après : 0,68

La malade fait alors une crise de type hypoglycémique avec malaise, tendance syncopale, sueurs puis perte de connaissance. Elle reprend connaissance spontanément au bout de 2 minutes. On pratique alors une injection de 20 cc de sérum glucosé à 30 $\text{g}/\text{100}$.

- 10 minutes après cette injection : glycémie à 0,70

- 20 minutes " " " : la malade accuse un très léger malaise. La glycémie est alors à 0,39. Puis ce malaise se dissipe.

- 40 minutes après l'injection glucosée, la glycémie est à 0,54

- 90 minutes après l'injection glucosée, la glycémie est à 0,62.

Il existe donc une sensibilité très exagérée à l'insuline, avec persistance prolongée de l'hypoglycémie provoquée. Il est à noter de plus que l'accident hypoglycémique a eu lieu alors que la glycémie était à 0,68 et que la malade a supporté sans crise une glycémie à 0,39.

La responsabilité du pancréas dans le syndrome paraît donc indiscutable et l'intervention est pratiquée le 26 mai 1953 (L. LEGER) :

Incision transversale. Découverte du pancréas, qui apparaît plus rosé que d'habitude, de consistance beaucoup plus ferme. Cette consistance avait déjà été perçue lors des interventions antérieures.

Décollement duodéno-pancréatique

Duodénotomie verticale

Découverte aisée de la papille que l'on cathétérise.

Le suc pancréatique monte à une douzaine de centimètres.

Pancréatographie : Wirsung normal, avec à la jonction du segment vertical-segment horizontal, une tache polylacunaire qui fait penser à une pancréatite chronique. Pas d'image faisant penser à un adénome langerhansien.

Suture de la duodénotomie en 3 plans, sans accolement à la paroi

Hémi-pancréatectomie gauche, par section première de l'isthme pancréatique, que l'on suture en deux plans au nylon.

L'artère splénique creuse un canal profond, en arrière du corps du pancréas. On arrive cependant à ménager le vaisseau.

1 Mickulicz, 1 mèche dans le lit pancréatique qui suinte un peu, une mèche à côté, un drain.

Fermeture de la paroi à crins perdus.

Suites opératoires immédiates simples.

La glycémie monte jusqu'à 2,10 g le soir de l'intervention, puis redescend progressivement. Elle est à 1,26 le lendemain et 1,12 le surlendemain. Le Mickulicz est retiré le 11^{ème} jour. Dans les suites lointaines, les seuls incidents à noter sont un abcès de paroi et une syncope ne rappelant en rien les crises antérieures, mais plus certainement en rapport avec une légère défaillance cardiaque. Les douleurs et les vomissements sont un peu améliorés par les anti-spasmodiques.

Examen histologique de la pièce, pratiqué par le Pr Jean VERMIL

Pas de micro-adénome langerhansien. Le rapport tissu langerhansien-parenchyme exocrine paraît un peu plus élevé que normalement. La proportion des cellules A et B est normale.

Depuis sa sortie de l'hôpital, Madame M. reçoit des injections de toni-cardiaque (coramine, tonicorine, solucamphre, xymo tyl), de vitamine B 12, d'extraits hépatiques. La suppuration se tarit lentement, mais progressivement. Trois glycémies à jeun ont été pratiquées. Elles ont donné les résultats suivants :

- 1,47 le 13 juin 1953

- 1,32 le 19 juin

- 1,23 le 2 juillet 1953.

OBSERVATION N° 4

Monsieur Hu 37 ans.

Le début des troubles remonte à 1949.

Ce sont des fringales impérieuses, survenant toutes les 3 heures environ, cédant à la prise d'aliments, accompagnées de contractions douloureuses de l'estomac, avec étourdissements, vertiges, obligeant le malade à s'allonger

Il se plaint également de sensation d'oppression, d'étouffement, quelquefois pendant la nuit; de quelques douleurs abdominales vagues à type de colique. Il n'a jamais présenté de vomissements, de nausées, d'hémorragies digestives. Il existe un amaigrissement léger, mais surtout une hyperexcitabilité avec insomnie et troubles caractériels qui inquiètent l'entourage.

Plusieurs médecins consultés considèrent ce cas comme relevant du domaine de la coenestopathie et conseillent une thérapeutique symptomatique par sédatifs, spasmolytiques et cure d'isolement, devant l'échec de laquelle ils proposent au malade une série de 8 séances d'électrochoc qui n'aboutissent à aucune amélioration.

En octobre 1952, le médecin traitant fait pratiquer une mesure de glycémie au cours d'une fringale. Elle est à 0,55. Le lendemain à jeun, elle est à 0,73.

On soulève l'hypothèse d'une hypoglycémie d'origine surrénalienne et l'on pratique des dosages des 17 céto-stéroïdes dont le taux est sub-normal (11,5 mg par 24 h.) et des 11 oxy-stéroïdes qui sont fortement abaissées (0,13 mg par 24 h.)

Mais par ailleurs, des explorations radiologiques digestives montrent qu'il existe une dystonie duodénale et gastro-oesophagienne avec contractions vives, reflux duodéno-gastrique et gastro-oesophagien; une gastro-duodénite à gros plis; enfin et surtout des calcifications au flanc droit de L2, entre L2 et le 2^{ème} duodénum dont on discute d'abord l'origine ganglionnaire, vésiculaire, mésentérique ou pancréatique, et dont la topographie pancréatique est ensuite vérifiée sur plusieurs clichés et sous plusieurs incidences.

Il existe donc bien un trouble mais purement dyskinétique qui paraît purement réflexe, sous la dépendance d'une hyperinsulinie dont il semble logique de chercher la cause dans une lésion pancréatique.

L'exploration fonctionnelle du pancréas montre une baisse de la sécrétion pancréatique externe avec diminution des activités diastatiques, surtout de la lipase, correspondant à une insuffisance sécrétrice légère avec rétention du liquide pancréatique par hypertonie du sphincter d'Oddi (vérifiée par l'épreuve à la procaine).

L'amylasurie est à 256 u donc nettement élevée. On ne pratique pas à ce moment d'hyperglycémie provoquée car cette épreuve avait été pratiquée préalablement et avait donné les résultats suivants :

- glycémie à jeun : 0,96
- taux glycémiques de 1/2 h. en 1/2 h. : 1,40 - 1,68 - 0,80 - 0,64

La courbe n'est donc pas extrêmement démonstrative, mais la partie hypoglycémique de la courbe est cependant très accentuée.

Une épreuve à l'adrénaline est pratiquée :

- Glycémie à jeun : 1,08
- 1/2 h. après : adrénaline : 1,70
- 1 h. après : 1,37
- 2 h. après : 0,86

Donc, résultats sensiblement normaux.

On pratique encore divers dosages dont voici les résultats :

- sérum-albumine : 55 g
- sérum-globuline : 29 g.
- lipides totaux : 7 g par litre
- cholestérol total : 2,45 Rapport : 0,70
 estérifié : 1,28
- Phosphore total : 60 mg
- Phosphatases : 1,3 unités Bodansky
- Réaction de Gros : négative
- Mac Lagan : 16 unités Vernes

De plus une ponction biopsique du foie révèle simplement une surcharge graisseuse.

Dans ces conditions, le diagnostic d'hypoglycémie d'origine pancréatique, due vraisemblablement à une lithiase pancréatique, semble s'imposer.

On décide donc l'intervention qui est pratiquée par le Pr Ag. LEGER le 17 décembre 1952, et dont voici le compte rendu.

1°) Coeliotomie transversale. Il existe une volumineuse tumeur de la queue du pancréas, de type inflammatoire, avec des taches de bougie dans l'arrière cavité.

Cette tumeur, du volume d'un poing, de consistance granitée, adhère à l'angle gauche du colon si intimement que son exérèse entraîne une dévascularisation partielle de l'angle gauche.

- section première de l'isthme du pancréas où l'on rencontre le Wirsung très dilaté,

- Cathétérisme descendant du Wirsung par un tube de polythène de 3 mm de diamètre.

- Exérèse de la queue du pancréas, jusqu'à la rate après ligature de l'artère et de la veine spléniques.

2°) Duodénotomie D2.

La tête du pancréas présente la même consistance granitée. Elle est très augmentée de volume, débordant en haut le premier duodénum, ce qui explique que des calcifications aient été visibles au dessus de celui-ci.

Cathétérisme rétrograde du Wirsung, technique habituelle, tube à 3 cms avec un contact granité.

Incision au bistouri électrique.

Dilatation à la bougie en gomme, du Wirsung, qui paraît sténosé, et dans lequel on introduit par voie rétrograde un nouveau tube de polythène.

Cholécystostomie. Fixation du duodénum à la paroi.

Mickulicz, une mèche dans la loge pancréatique.

Une mèche sous l'angle gauche du colon, qui se trouve partiellement extra-péritonisé.

L'examen histologique est pratiqué par le Pr J. VERNE qui répond :

" Au faible grossissement, on est frappé par le développement du tissu fibreux qui accentue la lobulation du pancréas, découpant le parenchyme en véritables nodules et s'insinuant entre les acini. De nombreux canaux sont obstrués par la présence de calculs, et certains sont fortement dilatés.

Leur épithélium est partiellement desquamé ; en certains points on observe une prolifération marquée des canalicules (néoformation canaliculaire). On remarque déjà, au faible grossissement, et on confirme avec un grossissement plus fort, l'importance des formations langerhansiennes.

grandes/ Il y a cependant, à ce point de vue, de variations d'une région à l'autre du pancréas. Certaines zones montrent un rapport acini îlots

sensiblement normal. Au contraire dans les zones où les canaux excréteurs sont obstrués, le rapport est complètement renversé.

Il existe même des régions où le parenchyme est uniquement représenté par des îlots de langerhans.

Il s'agit d'îlots volumineux, parfois confluent (macronésie). Leur néoformation se fait principalement aux dépens de l'épithélium canaliculaire, comme le montrent nettement certaines images.

Dans quelques îlots, la formule cellulaire, étudiée par la technique de Gomori, est normale. La proportion des cellules A par rapport aux cellules B, oscille autour de 1 à 4.

Mais dans beaucoup d'îlots, on note une prédominance plus forte encore des cellules B.

En conclusion, on se trouve en présence d'une néoformation langerhansienne importante, affectant une grande partie du pancréas, et en rapport avec l'obstruction des canaux les images observées rappellent celles de la ligature expérimentale de ces canaux.

La formule cellulaire est le plus souvent caractérisée par une forte prédominance des cellules B. "

Il est donc évident, dans ce cas, que l'hyperplasie langerhansienne est bien due à l'obstruction des canaux pancréatiques et non à des phénomènes d'irritation par inflammation ou sclérose. L'effet Mansfeld comme facteur causal d'hyperplasie insulaire, semble ici indiscutable.

Les suites opératoires furent marquées par des vomissements noirâtres pendant 48 heures. Par la suite, l'évolution fut normale. Gaz et selles furent émis dans les délais normaux. La sonde de cholécystostomie donna entre 100 et 150 cc de bile les premiers jours, puis attint 400cc pour diminuer ensuite.

La glycémie post-opératoire monta jusqu'à 2 g dans la soirée de l'intervention puis, dans les jours suivants, se maintint entre 1,30 et 0,84.

Le cathéter de polythène laissé dans le Wirsung donna du suc pancréatique pendant 4 à 5 jours. L'activité tryptique varia entre 5,35 et 1,5 l'activité lipasique entre 13,65 et 1,70.

Le 16 janvier 1953, on pratique une radiomanométrie biliaire qui montre :

- une coudure infundibulo-cystique, un cystique court et contourné, des sphincters normaux, avec bonne injection des voies biliaires intra et extra-hépatiques. Passages duodénaux.

Après une suppuration pariétale à l'emplacement du Mickulicz, le malade quitte le service le 31 janvier 1953 en excellent état.

Il revient consulter le 11 juillet 1953 : ablation d'un fil responsable d'un suintement pariétal.

Sa dernière glycémie est à 1,92 g

Il se plaint encore de quelques troubles d'ordre digestif. De plus, éructations fréquentes, étouffements, état nerveux excessif.

Fig. 1. Importance du tissu langerhansien. Les acini exocri-
nes sont réduits à quelques éléments en haut et à droite.
Développement du tissu fibreux.

Fig. 2. Développement considérable du tissu langerhansien
sous forme d'îlots de tailles très variées. On aperçoit à la
partie inférieure une pulvérisation de petits îlots.

- fibrose de cellules adipeuses
- canal pancréatique avec quelques résidus calculeux.

Fig. 3. Nots de langerhans noyés dans du tissu fibreux. Au dessus d'un groupe d'acini, on voit un îlot volumineux en voie d'accroissement à partir des canaux excréteurs.

Fig. 4. Région uniquement constituée par du tissu langerhansien, entouré de tissu fibreux.

Il est nécessaire dès l'abord, de préciser quelques points de terminologie diversement interprétés.

+ D'après CONL, il faut distinguer :

I. Les hypoglycémies organiques où il existe une lésion anatomique reconnaissable, et qui comprennent l'hyperinsulinie par

- adénome langerhansien
- carcinome langerhansien
- hypertrophie et hyperplasie langerhansiennes.

des affections organiques hépatiques, hypophysaires, cortico-surrénales, hypothalamiques.

II. Les hypoglycémies fonctionnelles, sans lésions anatomiques, mais avec troubles fonctionnels qui comprennent

= hyperinsulinie: fatigue hypoglycémique, hypoglycémie nerveuse, hypoglycémie fonctionnelle, hypoglycémie de sécrétion

= Hyperinsulinisme alimentaire, glycosurie rénale, lactation, travail musculaire intense prolongé.

+ D'après Aird, il faut distinguer :

- l'hypoglycémie pharmacologique
- l'hypoglycémie symptomatique
- . Post-opératoire
- . Hépatique
- . Hypophysaire
- . Surrénalienne
- . Thyroïdienne
- . Intestinale
- . Névrogénique
- . Rénale

- L'hypoglycémie spontanée :

- . Pancréatique - adénome insulaire
 - carcinome insulaire
 - hypertrophie d'îlots
- . Fonctionnelle, c'est à dire hypoglycémie sans cause connue.

+ D'après MALLET GUY, adoptant un point de vue plus pratique,

Il faut distinguer :

- les hypoglycémies dont l'origine n'est pas pancréatique
- les hypoglycémies pancréatiques :
 - . Où existe une modification quelconque du tissu insulaire (tumeur bénigne ou maligne, lésion inflammatoire, malformation, hyperplasie ou hypertrophie des îlots)
 - . Où n'existe aucune lésion histologique mais dont l'origine pancréatique peut être invoquée parce que n'existe aucune cause apparente et que la résection pancréatique donne parfois dans certains cas des résultats indiscutables.

Mais MALLET GUY et MALLET (Tt Chir. de l'hyperinsulinisme p 80) rangent également sous le nom d'hypoglycémie fonctionnelle des cas où existe une hyperplasie insulaire qu'ils considèrent "comme la simple traduction d'un trouble fonctionnel".

Toutes ces opinions sont évidemment très justifiées, mais se basant sur des hypothèses pathogéniques non démontrées, elles introduisent un élément de confusion dans la signification du terme "hypoglycémie fonctionnelle".

Nous éviterons donc d'employer ce terme et nous distinguerons parmi les hypoglycémies pancréatiques :

- les hypoglycémies tumorales par adénome ou carcinome langerhansien
- Les hypoglycémies avec hypertrophie et hyperplasie insulaires

- les hypoglycémies sans lésion histologique apparente du tissu insulaire.

Nous éliminerons en principe de notre étude les hypoglycémies pancréatiques tumorales car elles sont mieux connues ; leur traitement est à peu près codifié, mais nous les cotoierons à chaque instant envisageant les différents chapitres de notre étude.

Individualité nosologique des hyperplasies langerhansiennes

L'individualité nosologique des hyperplasies langerhansiennes et des hypoglycémies pancréatiques sans lésion du tissu insulaire, est évidemment beaucoup moins bien tranchée que celle de l'adénome et du carcinome.

Cette individualité ne peut reposer sur un tableau clinique qui ne leur est pas propre, mais sur des bases anatomo-pathologiques et étiologiques.

- D'un point de vue purement histologique, de nombreux travaux, en particulier ceux de Jean VERNE, ont précisé les différentes anomalies langerhansiennes que l'on peut rencontrer.

- 1) Le nombre et la taille des îlots sont augmentés : polynésie et macronésie qui sont le plus souvent associées, mais il peut exister une polynésie avec micronésie. Les îlots néoformés proviennent, semble-t-il des canalicules excréteurs, pour certains, des cellules centro-acineuses, ou des cellules acineuses elles mêmes.

L'importance de cette néoformation peut s'évaluer en calculant le rapport :

$$\frac{\text{Poids des îlots} \times 100}{\text{poids des acini}}$$

proposé par RICHARDSON et YOUNG.

Si ce rapport est supérieur à 2, il y a prédominance du tissu langerhansien.

La détermination relative du poids des îlots et des acini se fait en dessinant sur carton, à la chambre claire, des coupes histologiques de pancréas. Les surfaces représentées par les plages endocrines et exocrines sont découpées et pesées comparativement.

2) La formule cytologique de l'îlot peut être, et est souvent modifiée.

On sait que l'îlot est composé chez l'homme de cellules

A	=	20%	)	
			(	
B	=	60%	)	environ
			(	
D	=	20%	)	

Il est admis que la cellule B est seule productrice d'insuline.

La cellule D est probablement une cellule indifférenciée.

Quant à la cellule A elle sécrète pour DRAGSTELT l'hormone lipocaique.

Pour de nombreux auteurs actuels (SUTHERLAND et de DUVE, FERNER, TERBRUGEN, HULQUIST), les cellules A secrètent une hormone hypoglycémiant, le glucagone, ce système des cellules A étant sous l'influence stimulante d'un principe hypophysaire que FERNER appelle facteur α cytotrope, proche de l'hormone somatotrope, mais différent de celle-ci.

Ces cellules A seraient pour FERNER identiques aux cellules argentaffines de l'îlot. Des cellules argentaffines analogues se trouvent dans la muqueuse du fundus gastrique et c'est leur présence qui expliquerait le pouvoir hyperglycémiant de cette muqueuse.

Si le glucagone n'a pu encore être caractérisé dans le sang veineux pancréatique, et acquérir ainsi le rang d'une hormone véritable, son existence éclaire bien des points obscurs de la pathologie pancréatique, en particulier le fait que la pancréatectomie améliore le diabète sucré, ce qui s'explique bien en supposant que la pancréatectomie supprime des cellules A hyperglycémiantes.

Cette hypothèse semble maintenant suffisamment étayée pour qu'on en tienne compte.

Dans les hypoglycémies, les modifications cellulaires consistent le plus souvent en une augmentation des cellules B par rapport aux cellules A, augmentation qui peut être relative (par diminution des cellules A) ou qui peut être absolue.

Ces modifications cellulaires coexistent le plus souvent avec la macronésie et la polynésie. Mais comme VERHE le fait à juste titre remarquer, des modifications cellulaires peuvent exister dans des îlots normaux par leur nombre et leur taille et ce n'est que par une technique poussée de différenciation cellulaire qu'on pourra préciser l'anomalie hypoglycémisante. C'est ainsi que MAC QUARIE et collaborateurs, examinant des pancréas réséqués pour manifestations nerveuses graves dans des cas d'hypoglycémie familiale, avaient conclu à des pancréas normaux. Mais reprenant l'examen avec des techniques de différenciation cellulaire plus poussées, ils conclurent à l'existence d'un déficit numérique des cellules A et une perte de la granulation des cellules B.

Il ne s'agissait donc pas là d'un hyperinsulinisme; mais d'un défaut de néoglycogénèse par insuffisance de production de glucagone due peut être elle-même à une sécrétion insuffisante d'hormone α cytotrope par l'hypophyse.

En ce qui concerne les pancréas réputés normaux réséqués pour hyperinsulinisme grave, il est donc possible qu'il existe parfois des anomalies cellulaires qu'un examen insuffisant n'a pas décelées.

Peut-on considérer qu'il existe des pancréas histologiquement normaux, mais qui seraient hyperfonctionnels ? La question ne peut être résolue par des arguments histologiques car rien n'est plus discutable que les critères histologiques de fonctionnement cellulaire : d'après FERNER quantité de granulations, leur excrétion renversée, la grosseur des appareils de GOLGI et des boules colloïdales intra-cellulaires.

En écartant les cas où le pancréas serait réellement normal, (la nature exacte de l'affection étant alors extrêmement hypothétique), on peut donc retenir comme lésions histologiques des anomalies insulaires et des anomalies cellulaires.

Correspondent-elles à des étiologies précises ?

Dans un certain nombre de cas, on peut légitimement invoquer des causes :

1) LEFFELT FAISFELL par obstruction des canaux

excréteurs est probablement en jeu dans les cas d'hyperplasie observés dans les lithiases pancréatiques ; telle notre observation IV, dans certaines tumeurs pancréatiques non langerhansiennes, dans le rétrécissement cicatriciel du Wirsung après rupture sagittale du pancréas.

2) Une stimulation insulaire par excitation des filets nerveux au cours de pancréatites subaigues et chroniques comme le suggère SENDRALL.

3) La dérivation biliaire qui est à l'origine de polynésie avec augmentation relative des cellules B.

4) Les gastro-duodénites seraient pour SCHWARTZHOFF une cause possible d'hyperfonctionnement insulaire. Il est plus vraisemblable qu'il s'agit là d'hypermotilité gastro-duodénale due à l'hyperinsulinisme qui serait le phénomène primitif véritable.

En ce qui concerne les nombreux cas d'état d'hyperplasie et d'hyperfonctionnement d'apparence primitifs, il est tentant de leur attribuer une origine extra-pancréatique, probablement hypophysaire, puisqu'il existe souvent de petits signes hypophysaires dans ces états d'hyperplasie.

On arrive alors à considérer comme BACKER et NUSSELT, l'hyperplasie comme la traduction d'un trouble dont le siège est ailleurs. L'hyperplasie apparaît comme une façon de réagir du système insulaire, façon unique, quel que soit l'excitant : obstruction canalaire, dérivation biliaire ou autre.

A l'opposé on considère l'adénome comme une maladie autonome purement pancréatique.

En réalité le problème n'est pas si simple.

= L'existence de cas d'anéomatose, rares mais indiscutables, tel celui de SERRA et MILESI, où l'on constate la présence de formations insulaires de toutes tailles intermédiaires entre l'îlot normal et l'adénome volumineux, pose le problème discuté longuement par KATSCH, de la filiation entre adénome et hyperplasie qui seraient dus tous deux à une cause extrinsèque.

= De nombreuses observations montrent la coexistence d'un adénome unique et d'images d'hyperplasie dans le parenchyme voisin, telle l'observation de BOULIN, BERTRAND, L. LÉGER, CASTAIGNE, ABOURAUD publiée dans la presse médicale du 14 juin 1950.

Elle rapporte l'histoire d'une femme de 24 ans, dont les premiers troubles hypoglycémiques apparurent quelques jours après un accouchement normal, au moment de l'interruption volontaire de la montée laiteuse. Ces troubles s'accroissent rapidement et aboutissent à des épisodes de coma avec signes neurologiques, survenant le matin à jeun et cédant au traitement hypersucré. La glycémie à jeun est aux environs de 0,50. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée montre une courbe d'allure normale, mais qui se déroule à un niveau extrêmement bas.

L'examen radiologique du cadre duodénal ne montre rien d'anormal.

Une épreuve à la secrétine purifiée montre :

- Une quantité de suc pancréatique normale
- Une activité trypsique moyenne normale (9,6)
- Une activité lipasique moyenne effondrée (13)

Cette épreuve montre donc une atteinte de la sécrétion pancréatique externe, apportant par là-même la preuve formelle de l'atteinte de cette glande, ce qui parle en faveur de la responsabilité de lésions insulaires hyperplasiques diffuses dans la genèse du syndrome hypoglycémique.

Par ailleurs, on constate une image parenchymateuse sous-claviculaire droite suspecte, accompagnée de fièvre, cédant à la streptomycine, bien que la preuve bactériologique de la tuberculose n'ait pu être faite.

L'intervention pratiquée le 14 décembre 1949 montre un magma d'adhérences avec des granulations tuberculeuses. Il existe à la jonction du corps et de la queue du pancréas un adénome de la taille d'une grosse cerise. Il est excisé au bistouri électrique. Les suites furent satisfaisantes tant au point de vue hypoglycémique que tuberculeux. Les symptômes hypoglycémiques disparurent.

Les épreuves d'hyperglycémie provoquée et d'hypoglycémie insulinique se montrèrent normales, mais l'épreuve à la sécrétine resta perturbée.

L'étude histologique de la lésion pancréatique a été pratiquée par Ivan BERTRAND.

On constate d'abord que le prélèvement déborde largement le nodule tumoral et comprend une part notable de tissu pancréatique. Celui-ci montre d'importantes modifications insulaires. Le nombre des îlots de Langerhans est certainement beaucoup plus élevé que normalement (polynésie) sans que l'on puisse donner des chiffres précis en raison de la grande variabilité de leur répartition topographique. Ils sont souvent d'un calibre considérable, dépassant largement 200 microns. Cette macronésie est particulièrement accentuée à proximité immédiate du néoplasme.

Quelle que soit le mode d'évaluation envisagé pour apprécier l'activité endocrine de cette portion (îlots sains néoformés, calibre des îlots, vascularisation, etc), on doit reconnaître un accroissement considérable de l'activité insulaire. Signalons pourtant que nous n'avons trouvé aucune forme de transition entre les îlots les plus volumineux et certains lobules tumoraux, excentriques et intra-glandulaires. On ne saurait donc affirmer que la tumeur se développe aux dépens de nodules hypertrophiques insulaires. Si l'on peut être tenté, au point de vue logique, de considérer l'adénome comme l'aboutissant d'une hyperplasie, nous devons reconnaître que, dans ce cas, les deux processus paraissent entièrement indépendants.

Dans l'ensemble, la tumeur paraît bien limitée par une capsule conjonctive mince, de structure lamellaire, et dépourvue de toute infiltration calcaire. En quelques points cependant, il n'existe aucune séparation nette entre les acini glandulaires et les formations tumorales.

Enfin, nous avons signalé l'existence de minuscules nodules néoplasiques aberrants, en plein tissu pancréatique. Après identification histologique, la tumeur véritable se trouve légèrement plus petite qu'il n'avait semblé au moment de l'intervention : elle est grossièrement ovoïde et mesure 10 x 5 cms, suivant ses principaux axes.

Examinée au faible grossissement, la tumeur proprement dite présente deux caractères essentiels : elle renferme une proportion considérable de tissu fibreux et apparaît criblée d'une multitude de cavités . Il en résulte une structure fibro-spongieuse bien spéciale.

Les cellules tumorales sont de volumineux éléments polyédriques à limites généralement nettes. Leur protoplasme clair apparaît homogène ou finement poussiéreux, en tous cas entièrement dépourvu de granulations ; il est faiblement chromophile et se colore en gris clair avec la technique d'HEIDENHAIN-AZAN. La dimension moyenne de ces éléments dépasse notablement celle des cellules B et de l'îlot langerhansien normal. Nous n'avons d'ailleurs pas trouvé, dans la tumeur actuelle, la teinte gris jaune qui caractérise normalement les cellules B sur les préparations à l'azan. C'est donc d'une manière assez arbitraire que l'on pourrait risquer une telle assimilation, et nous sommes à ce point de vue entièrement d'accord avec O'LEARY.

D'ailleurs les noyaux, eux aussi volumineux, et polymorphes, diffèrent notablement des petits noyaux sphériques des cellules B ovoides , fusiformes ou piriformes, ils sont généralement pourvus d'un ou deux nucléoles et présentent un riche semis de granulations chromatiques.

Les éléments néoplasiques constituent des travées minces et irrégulières, circulant à l'intérieur du stroma fibreux et nettement en rapport avec les vaisseaux, qui se trouvent même parfois englobés. Néanmoins, les éléments néoplasiques ne conservent pas toujours une polarisation strictement vasculaire. En bien des points de véritable acini se trouvent constitués, offrant une cavité centrale à contour irrégulier et polycyclique.

De fréquentes hémorragies remplissent ces acini et pourraient faire croire à l'existence d'un tissu angiomateux ; en réalité, elles sont dues uniquement à l'intervention chirurgicale.

Une coloration au muci-carmin révèle, intimement mêlés aux éléments néoplasiques, quelques rares cellules chargées de mucus disposées en formation tubulées, rappelant de très près les conduits excréteurs pancréatiques et les segments intermédiaires de Boll.

Cette constatation nous paraît importante, car elle démontre indiscutablement dans le processus néoplasique l'existence d'une composante glandulaire.

Si l'on tient compte en outre de la double polarisation évidente de la majorité des éléments néoplasiques l'origine de la tumeur actuelle peut être attribuée avec quelque vraisemblance à une hyperplasie, combinée à une déviation insulaire, des cellules centro-acineuses et des segments intermédiaires de Boll.

Malgré le polymorphisme nucléaire, l'absence de mitoses et l'encapsulement du néoplasme permettent de conclure à une formation bénigne. Le terme consacré d'adénome langerhansien n'a, en l'espèce qu'une valeur approximative et ne tient pas compte d'une histogénèse certainement fort complexe.

L'examen histologique dans ce cas confirma donc l'existence d'hyperplasie insulaire, suggérée par les résultats de l'épreuve à la secrétine, infirmée semblait-il, par la découverte opératoire de l'adénome.

Il eut été assez tentant, si la preuve de cette hyperplasie avait pu être faite par un examen histologique extemporané, et si la tuberculose péritonéale n'avait pas incité au minimum de traumatisme opératoire, de pratiquer, non pas une énucléation, mais une résection emportant corps et queue du pancréas. Et pourtant la simple énucléation amena la guérison. Quoiqu'il en soit, le fait que dans ce cas on n'a trouvé aucune forme de transition entre les îlots les plus volumineux et certains lobes tumoraux excentriques et intra-glandulaires semble prouver que les deux processus, s'ils relèvent peut-être de la même cause, ne dépendent pas directement l'un de l'autre.

Enfin la multiplicité fréquente d'adénomes langerhansiens, l'existence d'adénomatose langerhansienne, l'existence de cas où l'on trouve des adénomes dans plusieurs glandes différentes peut amener à penser que la cause de l'adénome peut être extra pancréatique et probablement hypophysaire. D'ailleurs, la présence de signes hypophysaires régressent après l'ablation de l'adénome. Il est donc probable que la note hypophysaire est réactionnelle et non causale.

La question nécessite donc encore des éclaircissements. Mais dès à présent, il ne semble plus justifié de

considérer l'adénome comme une maladie purement locale.

IL EXISTE UN LIEN INDISCUTABLE ENTRE HYPERPLASIE ET ADENOME, ET ON NE PEUT QU'ETRE IMPRESSIONNE PAR LA CONTINUITE QUI EXISTE DANS LES AFFECTIONS INSULAIRES, L'ADENOMATOSE FAISANT LE PONT ENTRE HYPERPLASIE ET ADENOME, ET L'ADENOME INTERMEDIAIRE A MALIGNITE INCERTAINE FAISANT LE PONT ENTRE ADENOME ET CARCINOME. IL NOUS SEMBLE DONC JUDICIEUX D'EVITER UNE SCHEMATISATION EXCESSIVE ET D'ENVISAGER LE PLUS POSSIBLE LES ANOMALIES INSULAIRES DANS LEUR ENSEMBLE.

Sur le plan clinique, nous croyons qu'il est justifié de prétendre que les hypoglycémies pancréatiques, quelle que soit la lésion histologique, présentent les mêmes manifestations et que les différentes épreuves utilisées dans les états hypoglycémiques ne donnent pas de résultats suffisamment précis pour permettre une différenciation sûre. L'intervention, par conséquent, est toujours nécessaire, du moins dans un but d'exploration.

Sans entrer dans beaucoup de détails, on peut considérer schématiquement que les aspects cliniques de l'hyperinsulinisme se rangent sous deux grandes rubriques, les formes légères et les formes graves.

Les formes légères possèdent une symptomatologie discrète : faim impérieuse, tremblement, céphalées, somnolence, sueur, salivation, états lipothymiques, parfois troubles discrets du comportement, souvent douleur abdominale de type et de siège variables.

Ces troubles surviennent en général à jeun ou après un effort musculaire important, mais en général, ils évoluent suivant un rythme capricieux.

La nature exacte de ces troubles est quelquefois difficile à faire préciser, car la glycémie est souvent peu abaissée, quelquefois même quasi-normale.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée donne une élévation quelquefois un peu forte, sans jamais révéler une allure de courbe diabétique, comme dans l'hyperinsulinisme grave. Aussi croyons nous que l'épreuve à l'insuline possède un gros intérêt, non pas tant en montrant une forme de courbe symptomatique d'hyperinsulinisme, c'est à dire résistance ou hypersensibilité à l'insuline, mais en reproduisant exactement les troubles dont se plaint le malade, troubles dont l'origine hyperinsulinique se trouve donc par là-même authentifiée.

C'est ce que montrent bien deux de nos observations en particulier l'observation III.

Parmi ces formes légères, il en est certainement bon nombre, comme le disent MALLET GUY et MALLET, qui ne présentent jamais de signes inquiétants et qui réagissent favorablement au traitement médical.

Le plus souvent, les malades se mettent d'eux-mêmes à un régime hypersucré, ont toujours du sucre à la portée de leur main, en croquant un morceau au moindre symptôme d'hypoglycémie, déjeunent tôt le matin et avant de s'être levé, font de nombreux petits repas riches en glucides au cours de la journée.

L'individualité anatomopathologique de ces formes, auxquelles manque le contrôle histologique, est donc imprécise.

Mais beaucoup d'entre elles, contrairement à l'opinion généralement admise, sont résistantes à un traitement médical bien conduit et si les symptômes ne semblent pas importants au point de mettre l'existence du malade en danger, il n'en reste pas moins qu'ils constituent souvent une gêne insupportable pour le malade, entravant considérablement son activité.

Enfin ces formes peuvent parfaitement bien constituer la symptomatologie initiale d'un adénome, bien qu'à la vérité elles soient beaucoup plus fréquentes dans les états d'hyperplasie. Certes, la symptomatologie d'un adénome s'aggrave en général assez rapidement, mais parfois assez lentement et il ne paraît pas logique d'attendre l'apparition d'accidents graves pour intervenir.

En ce qui concerne les formes graves avec crises hypoglycémiques, marquées par une perte de conscience plus ou moins longue, avec phénomènes convulsifs et parfois d'autres signes neurologiques, le problème du diagnostic étiologique précis est également sans solution.

A l'heure actuelle, tous les auteurs (SERRA en particulier) ont renoncé à la prétention de différencier, par l'examen et les épreuves cliniques, les hypoglycémies dues à une tumeur insulaire, de celles dues à des états hyperplasiques ou à l'hyperfonctionnement d'un tissu insulaire normal.

Tels étaient en effet les éléments qui paraissaient les plus solides en faveur d'une telle différenciation.

I. LA TRIADE DE WHIPPLE

séduisante par sa rigueur et sa simplicité permet, pour son auteur d'affirmer de façon quasi formelle l'existence d'une tumeur insulaire. Il a eu 34 succès sur 39, soit 87 % avec cette méthode.

On sait que les 3 éléments sont les suivants :

- Le patient doit faire sa crise hypoglycémique à jeun
- On doit trouver une glycémie au dessus de 50 mg après 24 heures de jeune ou au dessous de 50 mg au début ou pendant l'attaque.
- L'administration intra-veineuse de sucre doit arrêter immédiatement la crise.

Or on trouve réunis ces éléments dans un cas publié par MORLEY où une resection large de la queue, du corps et de la plus grande partie de la tête montra l'absence d'adénome et d'anomalie du tissu insulaire. La guérison survient après l'intervention.

De plus, GILCHRIST et LYNCH signalent le cas d'un hépatome multiple où la triade de WHIPPLE était présente.

Dans un cas inédit de cancer primitif du foie observé dans les services du Dr ALAJOUAINE et du Pr agrégé CASTAIGNE et opéré dans le service du Pr Agrégé LEGER à l'hôpital de Creteil, la triade de WHIPPLE était également présente : glycémie à jeun = 0,21

troubles nerveux le matin à jeun (aplasie, hémiplégie, diplopie, perte de conscience, troubles du comportement)
amélioration très nette des troubles par l'injection intra-veineuse de glucose.

Mais l'épreuve à l'adrénaline montrant l'absence de toute hyperglycémie adrénalinique orientait nettement vers une lésion hépatique primitive. Une ponction biopsie du foie montra des images de néoplasie primitive du foie, que l'intervention exploratrice confirma. Le pancréas ne présentait aucune lésion.

mais il s'en faut que la triade de WHIPPLE soit toujours présente dans le cas d'adénome.

KEATING et WILDER affirment qu'une valeur de glycémie relativement élevée n'exclut pas l'adénome. Ils recommandent l'épreuve du jeûne prolongé destiné à provoquer la crise ou seulement à montrer une glycémie basse.

CUNNINGHAM et Coll. ont effectué 94 dosages de glycémie chez un même malade porteur d'adénome, 23 seulement ont donné des valeurs inférieures à 50 mg; les chiffres ont varié de 17 à 140 mg.

KATSCH cite un cas où existaient des crises typiques et graves chez un malade dont la glycémie à jeun était à 107 et 105. Après plusieurs mois seulement, pendant lesquels les troubles progressèrent, la glycémie descendait au-dessous de 0,50.

De plus, on connaît bien la variabilité au taux du sucre sanguin pendant une crise hypoglycémique. On sait qu'il peut être relativement élevé. Les taux 80 à 90 sont fréquents (SERRA). Il peut même être normal, comme dans un cas de NUSSELT où il faut peut-être incriminer les altérations cérébrales dues à une évolution déjà longue. L'administration de sucre dans ce cas n'avait aucun effet.

De nombreux cas d'adénome pendant une période souvent longue de leur évolution ne présentent donc pas la triade de WHIPPLE et on ne peut dans ces cas pencher pour l'adénome plutôt que pour l'hyperplasie ou le trouble fonctionnel.

II. La gravité des accidents.

Si pour VORSCHULTE comme pour d'autres, les signes seraient plus bénins dans l'hyperplasie, la progression des accidents nerveux serait plus lente, l'augmentation de poids et les altérations psychiques ne seraient jamais si accentuées que dans l'insulome, en fait les cas graves d'hyperplasie ne sont pas rares.

DANNENBERG cite un cas chez une fille de 3 ans où des crises convulsives récidivantes ont abouti à la mort, les parents ayant refusé l'intervention.

Dans un cas de GREENLEE chez un enfant de 6 mois, des crises convulsives successives avec glycémie à 0,31 aboutissent au coma. Un traitement médical est suivi d'une résection subtotale du pancréas avec une amélioration des signes, mais un retard mental persistant.

DALLEY-GUY cite 3 cas d'hyperplasie langerhansienne ayant abouti à la mort, et un cas (HOLLAN et RAILSBAUGH) où les signes cliniques étaient ceux d'un hyperinsulinisme grave et où le pancréas fut trouvé normal.

III. Les alternatives de diabète et d'hypoglycémie seraient

un signe de trouble purement fonctionnel, un dysinsulinisme (SLERRA et MILES) . Mais on a constaté des adénomes authentiques ayant passé de l'hyper à l'hypoglycémie.

IV. L'effet du traitement médical pour VORSCHULTE serait

beaucoup moins net dans les cas d'adénome.

V. Quant à la glycémie à jeun, si SCHWARZHOFF pense qu'au

cours de l'hyperplasie on n'a jamais des taux sucrés dans le sang aussi bas que dans l'adénome, KEMTING et WILDER ont montré que dans les hypoglycémies "crites fonctionnelles", le taux du sucre peut être aussi bas que 0,20.

VI. Les épreuves (hyperglycémie provoquée et épreuve à l'insuline) ne peuvent donner d'indications formelles.

Pour DALLEY -GUY, dans les hypoglycémies dites fonctionnelles, le crochet hypoglycémique est particulièrement prononcé, la chute glycémique souvent lente ou irrégulière. La sensibilité à l'insuline peut être normale ou plus souvent augmentée, mais non diminuée.

Quand on connaît la variabilité des réponses à ces différentes épreuves, (même pratiquée après régime préparatoire standard) dans les cas typiques d'adénomes (courbes de

type diabétique ou aplaties dans l'hyperglycémie provoquée, sensibilité à l'insuline abaissée ou accrue), Il est difficile d'en tirer argument sur la nature exacte du processus hypoglycémique.

Ainsi, pour BERRY, la courbe de type adénome ne comporte pas d'hypoglycémie réactionnelle, la courbe type fonctionnel en comporte. Or, dans un cas de SERRA, la prise de 100 gr de glucose donne une courbe de type adénome, la prise de 80 g comme celle de 50 g donne une courbe de type fonctionnel.

A vrai dire, les trois courbes ont été obtenues à des périodes différentes de la maladie, la première avec 100 g de glucose au début, les autres à la fin. A ce moment, l'épuisement des systèmes compensateurs explique, peut-être, la différence des courbes.

Quoi qu'il en soit, on voit que la signification des courbes est sujette à discussion.

D'autres signes ne sont pas sans intérêt, mais inconstants.

VII. Les anomalies découvertes par l'exploration clinique et radiologique des voies biliaires, ou les troubles de la

secrétion externe pancréatique (diminution de l'activité lipasique après l'épreuve à la secrétine), amylasurie, amylasémie, sont indiscutablement en faveur de l'hyperplasie (SCHWARZHOFF), car il est logique de considérer ces lésions pancréatiques comme cause de régénération insulaire (SERRA).

Cependant, des observations bien établies d'adénome sur cirrhose pancréatique (SERRA) enlèvent toute valeur formelle à ces constatations.

VIII. En ce qui concerne la possibilité de trouver de petits signes endocriniens variés associés à un hyperinsulinisme grave, il faut reconnaître que l'interprétation de ces faits est délicate. On peut trouver en effet de petits signes hypophysaires et infundibulo-tubériens (adiposité, troubles du métabolisme de l'eau), thyroïdiens (élévation du métabolisme basal ou aspect myxaedémateux), parathyroïdiens (anomalies du potassium et du calcium sanguins,

parfois crise de tétanie typique), surrénaux.

Sur le plan clinique, il est possible de considérer que dans ces cas la maladie primitive est hypophysaire, l'hypoglycémie n'étant qu'un symptôme. On en conclut qu'il s'agit d'un hyperfonctionnement pancréatique avec ou sans images histologiques d'hyperplasie.

On peut tout aussi bien considérer qu'il s'agit d'un adénome vrai avec des petits signes hypophysaires réactionnels. En effet, la réaction de l'hypophyse aux états hypoglycémiques n'est actuellement pas douteuse.

La disparition des troubles de la diurèse provoquée après adénectomie montre qu'il s'agit bien d'une réaction ciencéphalo-hypophysaire à l'hypoglycémie. D'autre part des cas très intéressants d'inulome au cours d'une grossesse ont été publiés par KATSCH, d'une part, BECKER et NUSSLI, d'autre part. Les signes hypoglycémiques disparaissent à partir du 4ième mois. L'enfant naît normal, sans anomalies glycémiques. Six semaines après l'accouchement, les troubles réapparaissent. Ce délai de 6 semaines correspond certainement à la durée d'activité de l'hypophyse de grossesse après l'accouchement.

Ces cas sont à rapprocher du cas de BOULIN, BERTRAND, LEGER, CASTAIGNE et SABOURAUL, où la reprise des signes hypoglycémiques a été plus rapide (quelques jours seulement après l'accouchement), puis correspondant à l'arrêt provoqué de la lactation. L'interprétation des auteurs, qui semble indiscutable, est que l'arrêt de la lactation a bloqué l'hypophyse qui servait de système compensateur à l'hyperinsulinie encore latente.

Enfin, il existe des cas à vrai dire assez rares, d'adénomes multiples, hypophysaire, langerhansien, parathyroïdien, surrénalien, dont une revue générale a été faite récemment par UNDERHILL qui rapporte 8 cas personnels. Si, dans la majorité des cas la symptomatologie hypophysaire est prédominante, parfois c'est l'hypoglycémie qui occupe le premier plan, la preuve des autres adénomes n'étant faite qu'à l'autopsie.

Il semble donc impossible d'attribuer à l'heure actuelle avec certitude la valeur d'un signe d'hyperplasie insulaire à la présence de petits signes hypophysaires.

En conclusion , la distinction faite par BROCCQ, GARCIN, FLYEL et GODLEWSKI entre hypoglycémies graves (dues à un adénome ou un carcinome) et petite hypoglycémie (fonctionnelle) n'est absolument pas justifiée.

D'autre part, les deux points que MALLET-GUY et MAILLET considèrent comme certains :

" un malade présentant des accidents hypoglycémiques et chez qui certains jours la glycémie à jeun est normale ou très peu abaissée, chez qui le traitement médical amène une sédation curable des troubles, n'est pas porteur d'adénome - un malade dont les crises ont tendance à s'aggraver, à s'accompagner de perte de conscience et de convulsions, et dont, par ailleurs, la quantité de glucose nécessaire croît sans cesse, qui présente enfin une nette diminution de la sensibilité à l'insuline, n'est pas atteint d'hypoglycémie purement fonctionnelle ",

Ces deux points, comme de nombreux exemples le montrent, sont certainement très discutables et l'on peut considérer avec WILDER, HARRIS, WHIPPLE, SERRA et MILESI, VORSCHULTZ entre autres que le diagnostic entre adénome, hyperplasie ou hyperfonctionnement insulaire, est impossible cliniquement .

Etant établie comme impossibilité du diagnostic exact, les syndromes hypoglycémiques d'origine pancréatique peuvent donner lieu à diverses attitudes thérapeutiques.

= On peut mettre au traitement médical tous les cas et suivre l'évolution pendant plus ou moins longtemps. L'indication opératoire ne sera posée qu'après échec d'un traitement médical prolongé.

= On peut confier d'emblée au chirurgien les cas paraissant très graves, considérant que cette gravité même justifie l'intervention quel que soit le diagnostic exact.

Les autres cas seront mis au traitement médical, confiés plus ou moins vite au chirurgien, selon les résultats de ce traitement et les impressions en faveur d'un adénome ou contre celui-ci.

= On peut enfin poser l'indication opératoire beaucoup plus tôt, après un court essai de traitement médical et sans qu'il y ait d'accidents nerveux très importants.

Comment peut-on justifier ces différentes attitudes et quelle conduite convient-il d'adopter ?

Envisageons tout d'abord quelles sont les possibilités du traitement médical dans les hyperinsulinismes.

TRAITEMENT MEDICAL

Le traitement diététique tel qu'HARRIS l'a conseillé comporte l'administration de glucides en faible quantité, de protides et surtout de lipides en quantité plus importante. Ce traitement élève la glycémie. Il est suffisant dans les formes légères, mais ne donne jamais d'amélioration durable dans les formes sérieuses.

La seule manière d'empêcher les accidents nerveux est l'absorption de quantités importantes de glucides, méthode qui a le gros inconvénient de conduire rapidement le malade à un état d'obésité considérable qui rendra la chirurgie, quand elle s'avèrera indispensable, difficile et dangereuse.

Des médications plus récentes ont été essayées. L'administration d'ACTH et de cortisone a fait l'objet d'études récentes. MALCOLM BROWN a traité par l'ACTH un cas d'adénome à cellules B à raison de 100 mg par jour pendant 3 jours, 40 mg pendant 3 jours, 20 mg pendant 10 jours. La glycémie à jeun en a été peu affectée, les accidents hypoglycémiques ont cessé quelques jours, puis sont revenus plus fort qu'avant.

MAC QUARRIE a publié des observations très intéressantes d'hypoglycémie familiale, donnant des accidents graves ayant débuté aux environs de l'âge de 6 mois. Sous ACTH, les enfants ne font pas de manifestations hypoglycémiques, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée devient normale, la sensibilité à l'insuline est moins importante, la glycémie à jeun qui était aux environs de 0,20 remonte jusqu'à 0,80. Le traitement est continué pendant 5 mois avec succès, mais ensuite les accès reprennent après interruption d'une semaine. Ces enfants avaient déjà subi des résections pancréatiques partielles, larges et itératives, avec un succès passager. Le pancréas enlevé avait d'abord été considéré comme histologiquement normal, mais un examen plus approfondi conduisit à penser qu'il existait un déficit numérique portant sur les cellules A de l'îlot et une perte des granules dans les cellules B.

Ces observations sont peut-être susceptibles d'éclairer le mécanisme des hypoglycémies dites fonctionnelles nous en avons déjà parlé.

OSNLS et THORSEN ont traité des cas de cancer langerhansien, par l'A.C.T.H. et la cortisone. Ce traitement faisait plus ou moins disparaître les crises d'hypoglycémie, mais les malades ne devenaient jamais asymptomatiques avant l'exérèse du cancer. Deux malades présentèrent un aspect type CUSHING, l'un prit du poids, l'autre présenta de l'hypertension durant le traitement. Les auteurs concluent que ce traitement ne doit être mis en oeuvre que pendant de courts intervalles pour combattre les symptômes d'hyperinsulinisme et seulement dans les cas où l'opération doit être retardée pendant quelques temps.

BROWN et coll. font une étude poussée d'un cas d'adénome insulaire traité par ACTH et cortisone. Des doses de 100 mg puis 200 mg de cortisone, de 15 mg d'ACTH par voie intraveineuse maintenaient la glycémie à des taux normaux, mais les accidents reprenaient inchangés après arrêt du traitement.

De plus, les auteurs ont constaté une chute considérable de la glycémie quand on cesse l'administration de cortisone, ce qui prouverait que la cortisone freine la sécrétion d'ACTH et produit un hypocorticalisme.

Certes, ces expériences demandent à être confirmées par des travaux ultérieurs, mais il semble dès maintenant qu'un traitement à l'ACTH peut être essayé à bon droit devant un tableau d'hypoglycémie pancréatique grave.

Si son action n'est pas uniquement temporaire, on peut peut-être en tirer argument contre le diagnostic de tumeur insulaire, parler d'hyperplasie ou d'anomalie histologique non tumorale. Mais il ne faut pas escompter une guérison définitive.

De plus, cet argument en faveur de l'absence de formation tumorale n'est pas assez fort pour faire écarter l'intervention et dans ces conditions, il sera logique de faire une résection pancréatique quand l'exploration n'aura pas montré de formation tumorale.

C'est dans les suites de l'intervention que l'ACTH aura peut-être plus d'intérêt si l'amélioration procurée par la résection a été incomplète.

Un traitement d'entretien à l'A.C.T.H. peut être envisagé, MAC QUARRIE compare l'action de l'A.C.T.H. dans ces cas à l'action de l'insuline dans le diabète. Mais il est probable que cette analogie est assez lointaine. L'utilisation des extraits de lobe antérieur d'hypophyse (CAMPBELL, GRAHAM et ROBINSON) est sans intérêt dans les cas d'adénome car ils n'agissent pas sur lui, mais détériorent le tissu pancréatique normal.

S'il s'agit d'hyperplasie (mais dit CAMPBELL, il faudrait en être sûr) ils peuvent avoir une action favorable, mais agissent selon la loi du tout ou rien, une cellule insuffisamment touchée revenant en quelques jours à la normale.

L'utilisation de ces extraits se révèle donc très difficile en pratique, même si un examen histologique a apporté la preuve d'une hyperplasie.

Quant à l'alloxane, elle est actuellement considérée comme un produit dangereux et sans intérêt dans l'adénome, mais détruit les cellules B du pancréas normal. L'exérèse chirurgicale est alors suivie de diabète.

Il faut signaler une particularité histologique curieuse d'un cas d'adénome traité par CONN et HINTERMAN à l'alloxane ; les cellules B de l'adénome n'étaient absolument pas touchées. 64 % des cellules B des îlots normaux avaient disparu et 90 % des cellules restantes montraient des lésions dégénératives, mais surtout on constatait dans le parenchyme pancréatique la présence d'îlots hyperplasiques, composés uniquement de cellules A et D que CONN attribue au traitement alloxanique, avec quelque vraisemblance, il faut le dire car, à notre connaissance, aucune formation semblable n'a été décrite jusqu'alors dans un pancréas porteur d'adénome.

Il est possible que ce soit des îlots hyperplasiques préexistants comprenant une proportion normale des différentes cellules, mais chez lesquels l'alloxane a détruit complètement les cellules B.

Doit-on en conclure que les cellules B des îlots hyperplasiques sont particulièrement sensibles à l'alloxane ? Cette supposition n'est pas impossible.

Il faut rapprocher de ces faits un cas de BAILLEY (1946) cité par CRAIG. C'est celui d'une fille de 9 mois avec une hypoglycémie "probablement due à un hyperinsulinisme" traitée en apparence avec succès par l'alloxane après qu'une laparotomie n'ait pas montré de tumeur pancréatique. Ce succès est évidemment contre le diagnostic d'adénome, mais l'hyperplasie insulaire n'a malheureusement pas été prouvée.

L'alloxane a donc peut-être un intérêt dans les états d'hyperplasie, mais il est nécessaire d'avoir éliminé par l'intervention le diagnostic d'adénome et l'alloxane pourrait être employée après intervention simplement exploratrice ou après résection suivie d'un succès mitigé. Ces faits demandent encore à être précisés.

Il convient de plus d'insister sur les dangers d'un traitement médical trop longtemps poursuivi. Outre l'obésité dont nous avons déjà parlé et qui peut être à la source de graves difficultés opératoires, il faut redouter les altérations encéphaliques et médullaires persistantes et les phénomènes d'épuisement hypophysaire.

D'après SCHWARZHOFF, les séquelles nerveuses qu'il faut craindre sont les suivantes :

- troubles des réflexes et hémiparésie,
- troubles psychiques qui s'aggravent progressivement,
- réactions affectives non motivées
- pauvreté des idées avec état de stupeur rappelant une psychose véritable
- accidentellement, une démence vraie.

L'épuisement hypophysaire se traduit par une impossibilité pour l'organisme de régler convenablement sa glycémie après qu'un adénome ait été enlevé ou qu'une résection pancréatique théoriquement suffisante ait été effectuée contre un état d'hyperplasie.

L'hypophyse n'a plus une action suffisante sur le cortex surrénal, la thyroïde et le système des cellules A du pancréas pour assurer une glycémie normale et constante.

Pour JOHN, RICHARDSON et COLL, des lésions des cellules B normales du pancréas peuvent se produire à la longue avec la possibilité de diabète vrai après l'intervention.

C'est ainsi que dans un cas de LUSSELL les crises hypoglycémiques graves ont résisté à l'ablation d'un adénome, puis à des résections successives d'un pancréas hyperplasique allant jusqu'à la pancréatectomie totale.

L'évolution se fit vers la mort, malgré le retour de la glycémie à la normale.

NUSSELT pense que la longue période de dysrégulation a abouti non seulement à une perturbation du système endocrinien, mais encore à des lésions des hémisphères. Le plus, il pense que l'énorme quantité de sucre qui a été absorbée pendant des années a détérioré le système régulateur du métabolisme glucidique qui ne sait plus s'opposer à des chutes brusques de la glycémie, ces chutes brusques étant à l'origine des crises.

Il n'est donc pas sans inconvénients de différer longtemps le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme.

En conclusion,

la première attitude, celle qui consiste à attendre l'échec d'un traitement médical prolongé pour poser l'indication opératoire, nous semble donc condamnable. De plus, dans l'impossibilité d'un diagnostic précis, il faut redouter l'éventualité d'un carcinome langerhansien pour lequel la temporisation serait évidemment fort regrettable.

La deuxième attitude qui adopte la chirurgie d'emblée pour les cas initialement graves et le traitement médical d'attente pour les autres est certes l'attitude la plus répandue.

Elle semble raisonnable et sûre, mais n'est-elle pas la cause d'échecs ultérieurs ? Ne peut-on pas tenir cette temporisation pour responsable de résultats incomplets, menant à des résections successives par suite de phénomènes hypophysaires et peut-être nerveux, comme nous les avons décrits, tels que le métabolisme glucidique ne peut plus même après l'intervention reprendre un cours normal ?

C'est une question qui mérite, croyons-nous, d'être envisagée sérieusement. C'est pourquoi nous pensons

que la troisième attitude, d'intervention précoce, doit trouver sa justification. Elle évite les inconvénients de la temporisation et, si le diagnostic clinique et biologique a été établi avec assez de rigueur, elle ne risque guère de conduire à une intervention inutile.

Le problème des indications chez l'enfant doit être ici abordé rapidement.

De nombreuses observations prouvent que l'enfant peut présenter les mêmes types d'hypoglycémie pancréatique que l'adulte, sauf peut-être le carcinome langerhansien. L'adénome n'est pas rarissime chez l'enfant au-dessous de 15 ans SKERWANN reporte un cas chez un nouveau-né qui en mourut à l'âge de 6 semaines. Des cas d'hyperplasie ont été également décrits par MAC QUARRIE dont nous avons déjà parlé.

Le problème diagnostique est donc sensiblement le même que chez l'adulte : le problème thérapeutique l'est aussi : ablation d'adénome sans doute, mais aussi résections pancréatiques étendues (85 % de la glande et plus) qui ont pu résulter de résections successives motivées par une hypoglycémie incontrôlable.

La seule particularité du traitement chez l'enfant est que l'indication en doit être posée encore plus rapidement que chez l'adulte car un état d'hypoglycémie persistant avec des accidents nerveux, convulsifs ou comateux, répétés aboutit dans un temps assez court à des détériorations psychiques importantes et à un retard mental considérable. Les cas d'hyperinsulinisme chez les enfants diabétiques correspondent dans des cas indiscutables à une hypertrophie et une hyperplasie du tissu insulaire. On a cependant trouvé parfois des îlots normaux qui seraient en état d'hyperfonctionnement. Le traitement n'en est pas codifié. Ces enfants d'ailleurs meurent souvent après quelques jours d'existence.

L'INTERVENTION

Les soins pré-opératoires sont simples.

Pendant les deux ou trois jours précédents,

forte absorption de glucose par voie intra-veineuse.

En outre, une solution de glucose à 5 % doit être installée une heure avant l'intervention et donnée lentement pendant la première moitié de l'intervention .

En effet, il faut redouter une hypoglycémie brutale par manipulation d'une tumeur hautement sécrétante.

l'anesthésie ne pose aucun problème spécial.

Voie d'abord.-

Les incisions verticales sont abandonnées. Les incisions en L en particulier RIO BRANCO sont moins utilisées actuellement. Aux ETATS-UNIS, on utilise l'incision de WHIPPLE franchement transversale, à légère concavité inférieure, à 3 ou 4 cms au-dessus de l'ombilic. Nous avons employé une incision à direction générale transversale, mais légèrement oblique en haut et à gauche, remontant vers le rebord costal au niveau du 8ième ou du 9ième espace, incision qui donne un excellent jour sur la totalité du pancréas. Elle peut de plus, si le thorax est étroit, la queue du pancréas haute et profonde, être prolongée dans le thorax dans le 8ième ou 9ième espace; donnant alors tout le jour désirable sur la queue du pancréas.

Cette voie d'abord est certes plus longue à ouvrir et à fermer que la médiane, mais elle donne un jour véritablement excellent, s'ouvre d'elle-même quand on casse le malade, au contraire de la médiane qui donne une ouverture d'autant moins grande que le malade est cassé davantage. De plus, sa reconstitution donne une paroi solide qui n'est pas exposée aux éventrations.

TAN AIRD utilise une incision assez comparable à la nôtre, mais plus oblique encore puisqu'elle est parallèle au rebord costal droit, atteignant le rebord costal gauche au niveau du 8ième espace. SCHWARZHOFF emploie une incision analogue.

Nous pensons que la voie d'abord doit donner la possibilité d'explorer la totalité du pancréas, y compris la tête qui est, plus souvent qu'on ne l'a cru le siège d'adénomes insulaires.

EXPLORATION ;

Le premier temps est l'exploration et il doit être extrêmement minutieux et souvent très long.

On commence par l'ouverture de l'arrière cavité par section des ligaments gastocolique et gastro-plénique. Le péritoine est incisé le long du bord inférieur du pancréas ; ceci permet d'exposer la face antérieure de la glande dont trois zones demeurent cependant invisibles :

- 1) la face antérieure du processus uncineatus
- 2) la partie inférieure de la tête qui est couverte sur une étendue variable par l'extrémité droite du colon transverse
- 3) une zone de la partie supérieure de la tête qui n'est pas non plus toujours accessible.

En effet, il est rare que l'ouverture de l'arrière cavité donne jour sur toute la partie supérieure de la tête : le plus souvent, les feuilletts du grand épiploon se divisent au-dessus de la tête du pancréas, de sorte qu'une partie appréciable de cette dernière est cachée par du tissu conjonctif. L'importance de cette oblitération semble dépendre de la terminaison de la veine gastro-épiploïque, qui chemine selon un trajet plus ou moins long, sur la tête du pancréas pour s'unir avec la veine pancréatico-duodénale supérieure et la veine colique droite pour former le tronc gastro-colique qui se jette sur le bord droit de la veine mésentérique supérieure.

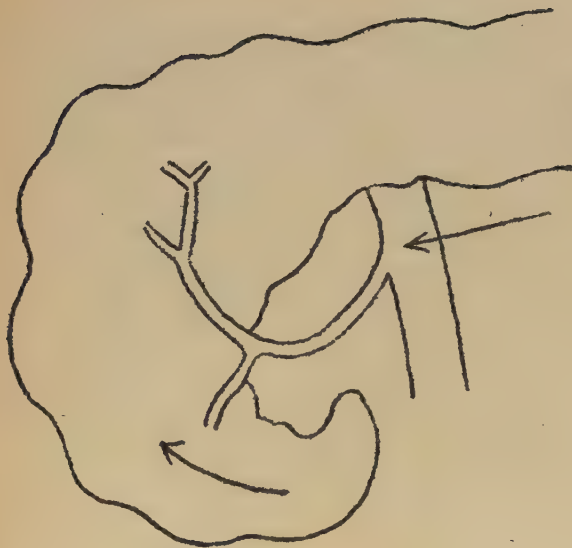
Les replis péritonéaux en rapport avec ces veines sont très compliqués et souvent l'arrière cavité, à cause de ces replis ne s'étend pas sur la droite au-delà du bord mésentérique. Pour exposer cette région de la partie supérieure de la tête, il est nécessaire de sectionner la veine gastro-épiploïque droite. En écartant les deux extrémités sectionnées, la face antérieure du pancréas devient visible.

On refoule vers le bas, après l'avoir désinsérée, l'extrémité droite du colon transverse. Seul alors, le processus est encore invisible.

En ce qui concerne la face postérieure du pancréas, il faut lui considérer 3 portions ; la queue et le corps peuvent être mobilisés avec la rate et les vaisseaux spléniques par clivage du mésogastre postérieur. La tête peut être mobilisée avec le duodénum par clivage du fascia de TREITZ. Une partie importante de la glande en rapport avec la veine porte ne peut être atteinte qu'après section des vaisseaux spléniques. On commence donc le clivage du mésogastre postérieur au bord de la rate. On continue la dissection vers le pôle supérieur de la rate et on lie les branches phréniques de l'artère splénique qui cheminent en direction du diaphragme dans le ligament phréno-splénique. On peut alors glisser la main derrière la rate et les vaisseaux spléniques qui sont mobilisés en même temps que la queue et le corps du pancréas. Ceci donne jour sur la plus grande partie de la face postérieure de la queue et du corps, mais la partie de la face postérieure qui est recouverte des vaisseaux spléniques reste encore cachée. La rate et la queue du pancréas sont alors refoulés vers la droite et on sectionne d'abord l'artère splénique puis la veine splénique près de leur extrémité droite. On peut alors insérer un rétracteur pour repousser la veine porte en bas et on peut accéder entièrement à la face postérieure du col du pancréas.

Après exposition de la face postérieure du col, on mobilise le duodénum et on découvre la face postérieure de la tête. Le pancréas en entier est alors visible à l'exception de cette portion de la face postérieure toujours recouverte par les vaisseaux spléniques, le processus unciforme, toujours caché derrière les vaisseaux mésentériques supérieurs, et une étroite bande à la jonction du col et de la tête, où les veines pancréatiques s'ouvrent sur le bord droit de la veine mésentérique supérieure.

Pour mobiliser le processus unciforme, il est nécessaire de tirer en arrière la troisième portion du duodénum de sa position derrière les vaisseaux mésentériques supérieurs. L'opérateur se tourne alors vers la gauche et le ligament de TREITZ avec le péritoine qui le recouvre est sectionné. On peut alors faire glisser vers la droite le processus incinatus et le 3ième duodénum derrière les vaisseaux mésentériques supérieurs. Cette manoeuvre ne doit être effectuée que lorsque la tête pancréatique est entièrement libérée car la rotation trop précoce de la tête peut déchirer l'angle aigu situé entre la veine pancréatico-duodénale inférieure et la veine mésentérique supérieure.



(d'après AIRD)

Seule est invisible alors l'étroite bande de la face postérieure du corps et de la queue, toujours cachée par les vaisseaux spléniques. Des adénomes ont été ainsi méconnus. Seul la résection du corps et de la queue du pancréas permettra d'explorer cette portion. Quand le pancréas est entièrement libéré, une palpation soigneuse minutieuse et prolongée s'impose, car la contenance de l'adénome est souvent extrêmement voisine de celle du pancréas. C'est quand il siège, d'après AIRD, au centre de la tête que l'adénome a le plus de chance d'être méconnu.

Le temps d'exploration pancréatique étant terminé, il est alors indispensable de rechercher la présence d'un adénome de siège anormal.

Ce siège est très variable. On peut trouver des adénomes dans le tissu cellulo-graisseux qui avoisine la tête pancréatique, dans le ligament gastro-colique, en arrière du pitoine entre tête pancréatique et foie, derrière la queue du pancréas, au contact du duodénum, voire dans la paroi du cénale.

De plus, il faut envisager la possibilité d'adénome sur un pancréas de siège anormal. On en a décrit dans la paroi gastrique, dans la paroi vésiculaire, dans la paroi d'un diverticule de Meckel.

La multiplicité de ces sièges explique que ces adénomes soient souvent méconnus, surtout s'ils sont petits.

Un examen à notre avis, est à ce moment de l'exploration susceptible d'apporter de précieuses indications : c'est la pancréatographie per-opératoire.

En ouvrant le 2ième duodénum, on aborde la papille qu'on cathétérise avec un tube de polythène fin. En général, le tube prend spontanément le chemin de Wirsung. Il s'écoule alors un peu de suc pancréatique clair. Si le tube prend le chemin du cholédoque, quoi qu'on fasse, il faut introduire un second tube par la papille au besoin après l'avoir incisée et on arrive en général à cathétériser le Wirsung. On injecte 2 cc environ de diodone et on prend un cliché. On peut soupçonner ainsi la présence d'un adénome profond par la déformation ou l'imputation du Wirsung. Nous ne connaissons qu'un seul cas où ce signe ait été décrit, celui de GILBERT-DREYFUS, LEGER, ZARA, AZERAD ALEXANDRE, où il s'agissait d'ailleurs d'un adénome non fonctionnel. Après ablation de la tumeur, le canal de Wirsung redevient horizontal.

Cette pancréatographie peut montrer aussi d'autres lésions que nous reverrons. Quoi qu'il en soit, on ne saurait trop insister sur la nécessité d'une exploration extrêmement patiente et prolongée.

En effet, si on méconnaît un adénome, même une résection large du corps et de la queue du pancréas ne peuvent amener d'amélioration, sauf, bien entendu, si l'adénome se trouve dans la portion enlevée et s'il est unique.

L'expérience a prouvé en effet abondamment cette affirmation. Il ne faut pas compter sur la diminution de la quantité de tissu insulino-sécréteur qu'amène une résection même large pour équilibrer l'effet d'un adénome qu'on laisse. Il y a probablement plusieurs raisons à ces faits :

- 1°) Cette résection, même si on se place uniquement d'un point de vue purement quantitatif a bien des chances d'être insatisfaisante. En effet, après les calculs de HAMPERIS (cité par RIGLER), un adénome de 1,5 cm de diamètre renferme la même quantité de tissu insulaire que tout le pancréas.
- 2°) En enlevant une partie du pancréas, on enlève non seulement les cellules B à action hypoglycémisante, mais encore des cellules A à action hyperglycémisante, ce qui réduit l'efficacité de l'exérèse.

- 3°) On admet actuellement que la quantité de tissu insulino-sécréteur n'est pas tout dans le problème des hyper-insulinies, mais que le rythme de sécrétion est à envisager. Il semble que l'adénome sécrète de façon continue, indépendamment de toute ingestion alimentaire, produisant donc fatalement des accidents après une période de jeûne suffisamment longue. L'épreuve du jeûne prolongé 24 ou même 48 heures est d'ailleurs passée au premier plan des épreuves permettant de déceler un adénome au début. La continuité de cette sécrétion constitue donc à elle seule un danger.

Si l'on trouve un adénome, on peut l'enlever par énucléation simple ou par résection. Cet aspect du problème nous intéresse ici puisqu'on a vu des états d'hyperplasie insulaire associés à un adénome.

La mortalité de la résection serait d'ailleurs comparable à celle de la simple énucléation (9 % pour l'énucléation, 14 % pour la résection). La possibilité d'un adénome "intermédiaire" à malignité dissimulée plaide dans le même sens.

L'examen extemporané que nous allons revoir dans un instant, est peut-être la solution du problème. Il a l'avantage d'affirmer qu'il s'agit bien d'un adénome et non d'un lobule graisseux, d'un nodule lymphatique, comme cela s'est produit, et s'il montre de plus dans le pancréas avoisinant des images d'hyperplasie importante, il constitue à notre avis un argument formel en faveur de la résection.

Que faire si malgré tout on ne trouve pas d'adénome ?

Dans un premier groupe de faits, il n'existe aucune lésion apparente du pancréas.

Dans ce cas la majorité des auteurs pratiquent la résection de la queue et du corps pancréatiques. Pour effectuer cette résection, le pancréas est clampé sur sa largeur au niveau du col et sectionné le long de la ligne de clampage. Le corps et la queue du pancréas sont enlevés avec les

vaisseaux spléniques et la rate. Si l'on aperçoit un canal sur la surface de section du pancréas restant, on doit le lier. On fermera la tranche de section, rendue préalablement concave par des points séparés. Après pancréatectomie, on peut alors, comme ALLET - GUY, basculer le grand épiploon vers le haut et le tasser dans l'arrière cavité en reconstituant en avant de lui le ligament gastocolique. Un petit drainage par drain, lame de caoutchouc, ou mèche est nécessaire.

Plusieurs arguments justifient cette résection :

- 1) Comme nous l'avons vu, une partie du pancréas reste cachée par les vaisseaux spléniques et seul l'examen de la pièce peut révéler l'existence d'un adénome dans cette région.
- 2) Il existe des cas nombreux où l'adénome est enlevé "à l'aveugle". Il est découvert par la section et l'examen de la pièce. Il existe environ 50 cas de cette espèce dans la littérature pour 167 cas d'adénomes traités par énucléation. La proportion est donc loin d'être négligeable et constitue, nous semble-t-il, un argument suffisant pour la résection systématique si on ne trouve pas d'adénome.
- 3) S'il existe une hyperplasie insulaire ou des lésions purement cellulaires, telles que nous les avons définies, voire un pancréas normal, la résection est un moyen curatif de l'hyperinsulinisme. HOWARD cite 90 cas relevés dans la littérature de ces pancréatectomies, dites de réduction, qui ont montré 30 fois une hyperplasie insulaire, 60 fois un pancréas sensiblement normal.

Sans aucun doute, l'examen histologique extemporané est susceptible d'apporter des renseignements de premier ordre. Il doit être pratiqué sur des coupes congelées. Il n'est pas possible de pratiquer des colorations spéciales permettant de distinguer les différentes cellules de l'îlot, mais il est possible de pratiquer sur ces coupes une coloration à l'argent. Si on admet avec FLINER que les cellules argentaffines sont assimilables aux cellules A, on pourra donc, au moyen de cet examen, connaître le nombre et la dimension des îlots, la proportion des cellules A et B, et aboutir à la constatation d'une hyperplasie insulaire, ou même simplement d'une élévation du rapport B/A dans des îlots apparemment normaux.

Mais cet examen peut avoir un autre intérêt. Dans de nombreux cas d'adénome, FERNER, HULTQUIST, TERBRUGGEN, ont décrit une diminution du rapport B/A par augmentation du nombre absolu des cellules A dans les îlots pancréatiques. Il y aurait environ 40 % de cellules A au lieu des 20 % normaux.

Cette augmentation des cellules A sécrétrices de glucagone correspondrait à une réaction de l'organisme pour ... maintenir sa glycémie à un taux normal. FERNER, à l'appui de sa thèse cite plusieurs cas, depuis l'observation princeps de Von FEYRTER (1943). VORSCHULTE et BECKER (1953) conseillent cette manière de faire ; ils en tirent même argument pour préciser l'importance de la résection à faire : l'hyperplasie simple de l'îlot nécessite une large résection. La présence de nombreuses cellules A doit faire soupçonner l'adénome et faire craindre une résection large qui n'empêcherait pas l'adénome, car en enlevant les cellules A sans enlever l'adénome, elle aggraverait le cas.

Ceci nous amène à discuter plus longuement de l'ampleur de la résection à pratiquer. La gravité de l'intervention n'entre pas en ligne de compte, car, entre les mains d'un opérateur entraîné, la mortalité de la résection large est sensiblement comparable à celle de la résection économique. Le déficit glandulaire subi ne compte pas non plus, car la tête du pancréas seule suffit largement à assurer une sécrétion externe suffisante et un équilibre glycémique correct.

Le seul argument valable pour la résection économique, c'est-à-dire résection de la queue, est donc celui de VORSCHULTE qui vient d'être exposé, dans le cas d'un adénome situé dans la tête.

A vrai dire, JOHN WAUGH affirme qu'on peut obtenir des améliorations d'un an après des résections larges laissant en place un adénome dans la tête. Cependant, on obtient jamais la guérison de cette manière, et de plus, ces améliorations sont absolument exceptionnelles. C'est au contraire le plus souvent une aggravation que l'on constate.

Par contre, en faveur de la résection large est le fait, maintenant universellement admis qu'une pancréatectomie à visée réductrice doit être large, enlever corps et queue au minimum, peut-être même le col et une partie de la tête si les symptômes sont importants.

La conduite logique serait donc de pratiquer une résection large. Puis, si l'examen extemporané montre des images d'hyperplasie, on s'en tiendrait là. Si on constate la présence de nombreuses cellules A dans la pièce d'exérèse il faudrait pratiquer une pancréatectomie totale, car il existe probablement dans la tête un adénome, que la palpation ne permet pas de percevoir.

Par contre, la pancréatectomie totale d'emblée dans les états hyperplasiques n'est jamais justifiée.

Si l'exploration ne montre pas d'adénome, elle peut révéler d'autres lésions dont la responsabilité dans la genèse de l'hypoglycémie est à envisager.

La lithiase pancréatique est de toute la plus intéressante, car de tous son mécanisme est le plus facile à comprendre. Elle agit certainement par effet LANSFELL, en obturant les canaux pancréatiques et notre observation IV en est un très bel exemple, puisque l'on y voit un développement anormal du tissu insulaire uniquement dans les zones où les canaux excréteurs sont obstrués par la lithiase. Les lésions inflammatoires du pancréas existent toujours dans ces cas, mais il semble bien qu'elles ne jouent là qu'un rôle secondaire dans la production de l'hyperplasie insulaire.

Comme dans notre cas IV, le diagnostic aura pu être posé avant l'intervention sur le vu de calcifications de la région pancréatique. Lors de l'intervention, il importe de préciser autant que possible le nombre, le siège et la forme des calculs. Un abord trans-duodéal de la papille avec cathétérisme du Wirsung et pancréatographie per-opératoire peuvent donner des renseignements de valeur. S'il existe des calculs peu nombreux et d'assez gros volume, manifestement déposés dans la partie du Wirsung comprise dans la tête pancréatique, il faudra les extraire, et compléter

l'intervention par une exérèse du corps et de la queue à visée avant tout réductrice. S'il existe un micro-lithiasse disséminée, comme dans notre cas IV, on se contentera de cette pancréatectomie subtotalaire. On peut compléter cependant, bien entendu, par une dérivation biliaire et pancréatique temporaire.

Un kyste pancréatique a pu être à l'origine d'une hyperplasie avec poly et macronésie (cas de BERGLER). L'auteur, pour enlever le kyste, dut faire une résection du 1/3 du pancréas, donc économique, ce qui amena cependant la guérison.

Diverses tumeurs, parfois calcifiées, ne présentant pas les caractères d'un tissu insulino-sécréteur, ont pu être à l'origine d'états hyperinsuliniques guéris par leur ablation. FERMANS, cité par BERGLER, en a observé un cas typique. L'ablation de la tumeur, agissant vraisemblablement par effet WANSFELD, amena la guérison, alors que le parenchyme pancréatique était histologiquement normal.

La pancréatite chronique est depuis longtemps connue comme pouvant être à l'origine d'hyperinsulinie, qu'elle agisse par sténose canaliculaire ou par irritation. Notre cas III en est un exemple.

La pancréatite n'est pas très accentuée, elle peut être difficile à affirmer par la vue et le palper du pancréas lors de l'intervention. Le pancréas peut être seulement un peu ferme et congestif. Une simple hyperhémie pancréatique pourrait même, d'après SENDRAIL, être à l'origine d'un hyperfonctionnement insulaire. Une pancréatographie per-opératoire peut montrer des images évoquant la pancréatite : irrégularités, images multilacunaires comme dans notre observation III, rétrécissement unique ou multiple ; dilatation du WIRSUNG.

Si la pancréatite est seulement gauche, la résection pancréatique s'impose. Si la pancréatite est totale, on peut envisager un traitement de la pancréatite elle-même. La cholécystectomie et la cholécystostomie ont donné des guérisons dans ces cas. Il nous semble plus sûr de pratiquer une pancréatectomie gauche, associée, si l'on veut, à une dérivation biliaire temporaire, voire à un drainage du Wirsung, car on

est ainsi plus sûr de guérir l'hyperinsulinie et on a plus de chances de ne pas méconnaître un adénome insensible à la palpation.

Le rôle de la dérivation biliaire, dans la genèse des hyperplasies insulaires chez l'homme est connu depuis longtemps, mais encore mal précisé. LERICHE a proposé le premier la dérivation biliaire comme traitement d'un diabète.

Dans notre cas III, une cholécistostomie puis une cholécystectomie ont précédé l'apparition des accidents hypoglycémiques. Est-ce la dérivation biliaire ou la pancréatite chronique qui, dans ce cas, est responsable de l'hyperinsulinie? Il est bien difficile de le dire. C'est pourquoi il est plus tentant et plus logique de ne pas se contenter d'un traitement à prétention étiologique, bien incertain, et d'agir directement sur l'hypoglycémie par pancréatectomie.

Le problème des suites opératoires est d'un intérêt de premier plan, car c'est là que se juge le bien fondé de la résection pancréatique qu'on a pratiquée.

La poussée hyperglycémique élevée que l'on constate de façon quasi constante après énucléation d'un adénome se voit aussi après résection pour hyperplasie, mais elle est en général moins élevée. Elle doit être brève, ne pas dépasser 2 jours. Il est exceptionnel qu'elle demande l'administration d'insuline. Si on constate après le 3ième et 4ième jour un échec total de l'intervention, voire une aggravation, il est probable qu'on a méconnu un adénome car une résection pancréatique large donne toujours une amélioration, au moins passagère, dans les hyperplasies.

Cette amélioration est souvent très importante. On peut parler de guérison dans de nombreux cas. Ailleurs, l'amélioration est incomplète. C'est alors qu'un traitement médical, surtout diététique, peut-être également par ACTH, peut amener la disparition de la majorité des signes. Le résultat final peut être considéré comme satisfaisant.

Il n'est pas rare qu'après une période de plusieurs mois où l'on a constaté une amélioration très importante, sinon une guérison apparente, les signes reprennent et que le malade soit dans un état analogue à son premier état, quelquefois plus grave, malgré le traitement médical. Le problème thérapeutique qui se pose est alors extrêmement délicat.

Si l'examen histologique de la pièce avait montré des lésions hyperplasiques, il est probable que c'est la même maladie qui continue à évoluer.

Si les signes nerveux atteignent un degré important de gravité, on sera conduit fatalement à réintervenir.

Il faut savoir que dans les cas d'hyperplasie où une première intervention large n'est suivie que d'une amélioration transitoire, le pronostic final est assez mauvais.

Si l'examen de la pièce n'avait pas montré de signes d'hyperplasie, que le pancréas avait semblé normal, ou si, surtout, on avait trouvé un accroissement des cellules A, on ne peut écarter absolument l'hypothèse d'un adénome méconnu, dans le cas où l'amélioration a duré moins d'un an. Mais cette supposition est extrêmement improbable, et il s'agit vraisemblablement d'une de ces redoutables hypoglycémies à pancréas dit normal, si difficiles à traiter.

On sera donc, de toute façon conduit si les accidents nerveux sont graves, à réintervenir.

A nouveau, la recherche d'un adénome s'impose. Il est exceptionnel, dans ces conditions qu'on en découvre un. Le plus souvent, on ne trouve rien et on pratique une nouvelle résection.

On trouve dans la littérature plus d'un cas de résections itératives avec des résultats, il faut bien le dire, assez décevants, parcequ'on n'aboutit pas souvent à la guérison complète. Mais on peut arriver à un état supportable, au prix parfois de résections extrêmement étendues. Tel un cas de MACQUARRIE où trois résections successives aboutirent à ne laisser à un enfant de 5 ans que 15 % de son pancréas. Cet enfant ne présentait pratiquement pas de troubles de la sécrétion externe. De plus, non seulement il ne fit pas de diabète, mais sa glycémie resta basse (entre 30 et 54). Cet enfant ne présentait plus de signes très marqués d'hypoglycémie, mais il persistait un retard mental important, car on ne s'était résolu qu'assez tard à une mutilation pancréatique aussi importante.

Il ne faut donc pas hésiter dans ces cas à recommencer une résection dont les résultats ont été passager, car il peut être dangereux de laisser évoluer l'hypoglycémie.

Malgré tout, il reste des cas, inexplicables, où une pancréatectomie atteignant 95 % de la glande n'est pas

suivie d'amélioration. WHIPPLE en cite 6 - DAVID et CAMPBELL ont un cas personnel qui avait d'ailleurs été traité préalablement par l'alloxane.

C'est ainsi qu'on est conduit à envisager la pancréatectomie totale dans ces cas. Cette intervention n'a été pratiquée que deux fois pour hyperplasie insulaire ; un cas de GRAHAM en 1948 qui fut 2 ans sans symptômes puis récidiva. ; un cas de BERNHARD en 1949 mort après 6 semaines.

Ces cas sont évidemment trop peu nombreux pour qu'on en tire une conclusion sur la légitimité de cette intervention, mais on ne peut qu'être impressionné par la récidive d'accidents hypoglycémiques 2 ans après pancréatectomie totale. On est obligé de penser que dans ce cas, la cause de la maladie est ailleurs qu'au pancréas.

RÉSULTATS -

D'après SCHWARTZHOFF (1952) complétant la grosse statistique de HOWARD (1950), 90 cas d'hyperinsulinisme sans adénome ont été publiés dans la littérature mondiale comprenant :

- 30 cas avec hyperplasie insulaire
- 60 cas avec pancréas normal ou apparemment normal.

D'après HOWARD?, on n'a dans tous ces cas que 43 % d'amélioration. Dans sa statistique, VORSCHULTE trouve sur 65 cas sans adénome, aucune guérison, seulement 35 améliorations. Une statistique déjà ancienne de WALLETT-GUY trouvait 30 % d'échecs, 30 % d'amélioration, 40 % guérison.

On peut peut-être accuser dans certains cas une résection insuffisante. Il reste cependant un gros déchet.

Il est certain que la résection pancréatique n'est pas un traitement parfait. Il est probable que le plus souvent elle n'agit pas sur le *primum movens* de la maladie.

Son mode d'action est d'ailleurs imprécis. La libération simple du pancréas, des manipulations quelconques de la glande ont pu amener la guérison de certains états hypoglycémiques. La résection agit peut-être par perturbation vaso-motrice locale, par énervation glandulaire autant que par réduction du parenchyme glandulaire. On a vu d'ailleurs après échec d'une simple libération, une résection amener un succès (MORLEY).

Que l'idée de la résection soit simpliste et empirique, on peut l'admettre, mais il faut admettre aussi qu'à l'heure actuelle c'est encore, et de loin, le meilleur traitement. A notre connaissance, il n'existe pas de formes sévères d'hyperinsulinisme qui aient guéri spontanément ou par un traitement médical. Même les nouveaux traitements mis en oeuvre ces dernières années se sont révélés inefficaces.

Il faut donc, dans les hyperinsulinismes non tumoraux, pratiquer sans hésiter une résection pancréatique large.

CONCLUSIONS -

Les aspects histologiques du pancréas au cours des hypoglycémies pancréatiques non tumorales se précisent. Grâce à des études cellulaires plus poussées, le cadre des hyperinsulinismes à pancréas normal se rétrécit.

Le rôle de certaines affections pancréatiques ou biliaires dans la genèse de l'hyperplasie insulaire apparaît plus clair. Mais, dans la majorité des cas, l'origine de l'hyperplasie est encore absolument inconnue. La signification : hyperplasie cause ou hyperplasie effet n'est toujours pas solidement établie. L'origine des hyperinsulinismes à pancréas normal reste un mystère.

Les hypoglycémies pancréatiques non tumorales se présentent schématiquement sous deux formes cliniques :

- les formes légères, dont la symptomatologie ne comporte pas la perte de conscience. Elles sont souvent résistantes au traitement médical, contrairement à l'opinion généralement reçue, et elles sont susceptibles d'aggravation.
- les formes graves, avec perte de conscience. Elles peuvent présenter une évolution mortelle, qui n'est donc nullement l'apanage des tumeurs langerhansiennes bénignes ou malignes. L'intervention s'impose. Elle seule pourra faire la distinction entre hyperinsulinisme tumoral ou non tumoral, distinction que la clinique ne permet pas. Elle seule pourra constituer un geste thérapeutique efficace. Cette intervention doit être précoce, en raison des dangers, en particulier des lésions neuro-psychiques définitives, auxquels expose l'attente.

Une technique opératoire extrêmement précise est indispensable. Elle aboutit dans tous les cas à une exploration du pancréas en totalité, et se termine par la résection du corps et de la queue du pancréas. Cette technique exige une connaissance approfondie de la chirurgie pancréatique.

La difficulté du diagnostic per-opératoire, lui-même, le souci de ne pas méconnaître un adénome qui ne serait pas perçu à la palpation du pancréas, soulignent l'intérêt d'un examen histologique extemporané de la pièce de pancréatectomie. Cet examen peut fournir des renseignements de premier plan. Son usage mérite d'être développé.

Si la pancréatectomie de réduction ne donne pas constamment des résultats satisfaisants, elle n'en reste pas moins, à l'heure actuelle, la seule arme thérapeutique efficace contre les hypoglycémies pancréatiques non tumorales.

B I B L I O G R A P H I E

- AIRD Jean - La chirurgie du pancréas.
J. Int. de chirurgie - 9 - 1949 - 234
- AIRD Jean - Tumeurs des îlots pancréatiques
13ième congrès de la été int. de Chirurgie
Nev. -Orléans - 10 - 16 octobre 1949 -P. 401
- BECKLER - La structure cellulaire des îlots de langerhans
dans l'hyperinsulinisme.
Bruns, Beitrage zur Klinische Chirurgie Berlin
N° 179 - 2 (1950)
- BECKLER W et NUSSELT H.
Sur quelques observations remarquables dans l'hy-
perinsulinisme.
Deutsch med. Wachr. - 21 dec 1951 - 76 - N° 51 -
1613-1615.
- BLINGER H. Le tableau clinique de l'hyperinsulinisme.
Kystes pancréatiques avec hypoglycémie
Brit. Klin. Chir. 1952 - 184 - N°2 - 240-248
- C.C.BLACKWELL
Adénome des cellules de langerhans avec hyperinsu-
linisme. A er. J. of Surg. New York - 165-169 -
83 - 2 février 1952
- BOUDIN C. P. CASTAIGNE et C. SABOURAUD
Bull. et mém. Soc. Méd. Hop. Paris -66 - 827-836
May 19-26/50 Bull. et mém. Soc. Méd. Hop. Paris
66 - 847-851 - May 19 - 26/50
- BROWN G.L. Effect of ACTH in case of beta islet cell adenoma
Amer. J. Digest. Dis. 18-145-146 -May 51
- BROCC et GARCIN R.
Hypoglycémie chronique spontanée avec accidents
comateux répétés. Mém. Acad. Chir. T. LXXI-404
P. 53- fev. 1945
- BROCCP. et F. POILLEUX
A propos des hypoglycémies fonctionnelles - 2 obser-
vations nouvelles Mac. 1948 - 696-702

BROCQ P. et J. VERNE

A propos de la classification des hypoglycémies d'origine pancréatique. Etude de 10 observations.

Bull. Ac. Nat. Méd. N° 7 -8 - 1954 - P. 103

BROCQ et J. VERNE

Etude de 5 pièces opératoires concernant des cas d'hypoglycémie pancréatique. Comptes-rendus séances Ac.

des T. 234-P. 1812-1815 - 25 avril 1952

BROWN and others

Islet cell adenoma of the pancreas. Metabolic studies on a patient treated with ACTH and cortisone

Arch. Int. Med. Juin 1952 -82 -N°6 - 951-960

BRUNSCWIG ALLEN

Alloxan in the treatment of insulin producing islet cell carcinoma of the pancreas.

J.A.M.A. - 124 - 212 - Janvier 1944 - 22

BLUGER

Das Glucagon

Fort. Schr. Diagn. U Therapi -I (1950)

CAMPBELL E. V. F. DAVIDSON - W. D. SNAIR et al., P. LEI

Diabetogenic effect of purified growth hormone

Endocrinology 46-273 (1950) - 49-588 (1950)

CAMPBELL Graham Robinson

Am. J.M. Sc. - 198 - 445 - 1939

CONN Jerome W.

Spontaneous hypoglycemia

J.A.M.A. 134 N° 2 10 mai 1947 - P. 130-138

Am. J.M. Sc. 199-555 - 564 - avril 1940

CONN J.W. Interprétation du test de tolérance

Am. J. of M. Sc. T CXCIX - N° 4 P. 555

CONN J. W et LOUIS C.

A pituitary insulotopic principle

J. Clin. endocrinology - 247-258 (July-August) 1945

CONN et RINERMANN

Am. J. Path. 24-429 (1948) 131-463

CRAIN J2 - GW ED. MOORE

Acromegaly with coexisting insulomas

Proc. am. Diabets A. 1942 - 9-373-384-1950

DERRA -

Dtsch Med. Wschr. -73 (1948) 274

ETIENNE -MARTIN P. et M. TROURAT

Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris

66-1026-1031- Juin 16-23 - 1950

FERNER - Le système insulaire du pancréas

Thieme Editeur

FONTAINE WEILL et MANDEL

XIIIème Congrès de la Sté Int. de Chir.

New Orléans -10-16 oct. 1949 -P. 443

FONTAINE R. WEILL J. et MANDEL

Acta Chir. Belg. 1948

Suppl. é, 280-399

GILBERT-DREYFUS, LEGER, ZARA, AZERAD, ALEXANDRE

A propos d'un cas d'adénome langerhansien non fonctionnel. Aspect de la pancréatographie

B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1952-68-N°30-31 - 1143-114

GILCHRIST et M.J.C. LYNCH

Organic hyperinsulinism treated with alloxan

Lancet I- 440-442 - Feb. 51 - 24

GREEFFLEE

J.A.M.A. 17 mai 1952- 149- N° 3 - 272-273

Chronic hypoglycemia in an infant treated by subtotal pancreatectomy.

HOWARD J. - H. MOSS et J.E. RHOADS

Collective review : hyperinsulinism and islet cell tumors of pancreas with 398 recorded tumors.

Internat Abstr. Surg. 90-417 - 455-50

In Surg. and Gyn. et Obst. May - 1950

HULTQUIST

Gastro-enterologia - 71-193 (1940)

On the occurrence of so called silver cells in islet tumors and in the pancreas in cases of islet tumors.

JANOWITZ M. D. et B.B. CROHN

Hyperinsulinism due to adenoma and duodenal ulcer, rare clinical constation.

Gastro-enterology -7 - 578-580 April 51

JUNG

Presse Med. 1949 oct. 1250 Action hypoglycémiant -
te de la dérivation biliaire, de l'injection de
novocaïne dans le cholédoque.

KATSCH G.

Über perniziösen Insulinismus
Deutsch Méd. Wschr. 1948-271

- KUHLGATZ G. Le traitement opératoire de l'insulome du pancréas
Bruns' Beitr. Klin. Chir. 1953. 186, N° 4 - 444-448
- LAINÉ E. et P. GINESTÉ - R.P. BROCC
Hypoglycémie par hyperplasie langerhansienne
Pancréatectomie de réduction
Guérison depuis deux ans.
Méd. 1947-240-245
- L. LEGER et J. BRECHAUT
21ème Congrès International de thérapeutique
Bruxelles -10-10 - VI 1949 - Maloine - Paris 1950
- LOPEZ, KRUGER et DOCKERTY
Tumors of the islets of langerhans
Surg. Gyn. Obst. 85- 1947- 495
- MAIS
Anales de la Facultad de Ciencias médicas
Dec. 1945 N° 22 - 389
A propos d'un adénome insulaire chez un diabétique
- MILLIAN MC. F.L.
Tumeur des îlots langerhansiens du pancréas
Am. J. Surg. Déc. 1951 - 82 N°6- 759-761
- MAC QUARRIE. Et. Bell. B. ZIMMERMAN et WS WRIGHT
Deficiency of alpha cells of pancréas as possible
etiological factor in familial hypoglycémiosis
Federation Proc. - 9- 337 (1950)
- MAHOUDAU
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée dans les hypoglycémies spontanées Sem. Hop. de Paris -7 juin
1946 - P. 338-340 Bull. de la Soc. Med. des Hop.
de Paris - T. LXII N° 20 P. 338 7 juin 1946
- MUSSELT
Über Fehl und Gegen regulationen beim permiziosen
insulinismus
- OSNÉS M. et THORSEN
Traitement par cortisone et ACTH des cancers langerhansiens du pancréas. Acta Medica Scandinavia
Vol. CXLV N° 1 mars 1953 P. 44
- PERKINS H.A. J. DESFORGES et C.G. GUTTAS
Adenoma of islands of langerhans. Differentiations
from functional hypoglycemia
New England J. Med. 243-281-285 - Aug. 24-50
- FRIESTLEY J. COMFORT M. et PRAGUE R.
La pancréatectomie totale pour hyperinsulinisme

dû à un adénome des îlots de langerhans. Relation d'un cas suivi 5 ans 1/2 après l'opération avec études metab.

Ann. Surg. Aout 1949 - 130 N°2 211-217

RABEN L.S. und W. WESTER MEYER

Differentiation of growth homon from pituitary factor wich products diabetes

Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 80/83 (1952)

RAMBERT Paul Hypoglycémies spontanées d'origine pancréatique
Paris Méd. 25.3.44

ROGER H.

Adénomes parathyroïdiens multiples associés à des tumeurs langerhansiennes du pancréas. Compte rendu de deux cas avec autopsie.

Med. Clin. North. Amer Juillet 1949-35-N° 4 (1141-1156)

SANDBLOM

Kongress Zbt fur die gesante innere medizin und ihrer Grenzbiete 11 8- 291 (1948)

SENDRAIL

L'hyperinsulinie 1 vol. 256 son et Cie
Ed. 1947

SENDRAIL

A. BAZEX et N. BOLTE

Sur ma nouvelle technique de différenciation cellulaire applicable au pancréas insulaire
Ann. d'endocrinologie - 10/374 (1949)

SERNA G. et MILESI M.

Pancréatectomie sub-totale pour hyperinsulinisme dû à un adénome langerhansien

Minerva Chir. I. Nov. 1951 N° 21 - 627-633

SHERMAN

Amer. J. Dis. Child - 74 (1947) 58

Islet cell tumor of pancréas in a newborn infant

SMITH et LITBEL

Am. J. Path. 1931-7-723

SUMERLAND et LE DUVE

J. of Biol. Chem
175 - 663 (1948)

TAOUREL

Thèse Paris 1952 - N° 284

TERBRUGGEN

A. Die bedeutung des zelltypen der Menschlichen Inselapparats für inselfunktion und diabetes mellitus. Klin. Wschr. 1947 - 434

UNDERLAHL, WOLNER et BLACK

J. of chir. endocrinology - vol. 13 - N° 1
Janvier 1953 - p. 20-47

Adénomes hypophysaires, parathyroïdiens, langerhansiens et surrénaux associés.

VERNE Jean et VERNE (Jean Marie)

Presse Med. N° 90 - 1940 p. 918

Ann. End. T. II N°3 P.146 Juillet 1941

VERNE J. Polynésie et macronésie langerhansienne

Considérations histo physiologiques sur l'augmentation de nombre et de taille des îlots endocriniens du pancréas et leur forme cellulaire

Ann. d'endocrinologie 7/57 (1946)

VORSCHULTE et BECKER

Chirurgie de l'hyperinsulinisme

Deutsche Med. Wschr. 6 fev. 1953- 78 - N°6 185-190

WAUGH J. Les tumeurs des îlots langerhansiens

Surg. Clin. North. Am. Aout 1952- 32 - N°4- 1079-

1086

WHIPPLE Adenoma of islet cells with hyperinsulinism

Ann. of Surgery 1953-129

WHIPPLE Tumeur des îlots cellulaires du pancréas

Canad. M.A.J. avril 1952 - 66 -N°4 - 334-342

Vu : Le Président de Thèse

H. MONDOR

Vu : Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

L. BINET

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

